ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ezetimib/Atorvastatin Hennig 10 mg/10 mg Filmtabletten
Ezetimib/Atorvastatin Hennig 10 mg/20 mg Filmtabletten
Ezetimib/Atorvastatin Hennig 10 mg/40 mg Filmtabletten
Ezetimib/Atorvastatin Hennig 10 mg/80 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib und 10 mg, 20 mg, 40 mg oder 80 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium-Trihydrat (Ph. Eur.)).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede 10 mg/10 mg Filmtablette enthält 153,83 mg Lactose (als Monohydrat).
Jede 10 mg/20 mg Filmtablette enthält 180,79 mg Lactose (als Monohydrat).
Jede 10 mg/40 mg Filmtablette enthält 234,71 mg Lactose (als Monohydrat).
Jede 10 mg/80 mg Filmtablette enthält 342,55 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

10 mg/10 mg Tablette:Kapselförmige, bikonvexe, weiße bis gebrochen weiße Filmtabletten, ca. 13 mm x 5 mm groß, eingeprägt mit „1T“ auf einer Seite und eben auf der anderen Seite.
10 mg/20 mg Tablette:Kapselförmige, bikonvexe, weiße bis gebrochen weiße Filmtabletten, ca. 15 mm x 6 mm groß, eingeprägt mit „2T“ auf einer Seite und eben auf der anderen Seite.
10 mg/40 mg Tablette:Kapselförmige, bikonvexe, weiße bis gebrochen weiße Filmtabletten, ca. 16 mm x 6 mm groß, eingeprägt mit „4T“ auf einer Seite und eben auf der anderen Seite.
10 mg/80 mg Tablette:Kapselförmige, bikonvexe, weiße bis gebrochen weiße Filmtabletten, ca. 19 mm x 8 mm groß, eingeprägt mit „1T“ auf einer Seite und eben auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse
Ezetimib/Atorvastatin ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig von einer Vorbehandlung mit einem Statin.

Hypercholesterinämie
Ezetimib/Atorvastatin ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:

- Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht
- Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)
Ezetimib/Atorvastatin ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie Low Density Lipoprotein [LDL]-Apherese) erhalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hypercholesterinämie und/oder koronare Herzkrankheit (KHK) (und akutes Koronarsyndrom in der Vorgeschichte)
Der Patient sollte eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten, die er auch während der Therapie mit Ezetimib/Atorvastatin fortsetzen sollte.

Der Dosierungsbereich von Ezetimib/Atorvastatin reicht von 10 mg/10 mg einmal täglich bis zu 10 mg/80 mg einmal täglich. Die übliche Dosis beträgt 10 mg/10 mg einmal täglich. Bei Therapiebeginn oder bei einer Dosisänderung sind die LDL-Cholesterinwerte des Patienten, sein Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit sowie sein Ansprechen auf die bisherige lipidsenkende Therapie zu berücksichtigen.

Die Dosis von Ezetimib/Atorvastatin sollte individuell auf Basis der bekannten Wirksamkeit der verschiedenen Stärken von Ezetimib/Atorvastatin (siehe Abschnitt 5.1, Tabelle 4) sowie dem Ansprechen auf die bisherige lipidsenkende Therapie gewählt werden. Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
Die Dosis für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt 10 mg/10 mg bis 10 mg/80 mg einmal täglich. Ezetimib/Atorvastatin kann bei diesen Patienten sowohl begleitend zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) angewendet werden oder auch wenn solche Behandlungsmaßnahmen nicht zur Verfügung stehen.

Gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln
Die Einnahme von Ezetimib/Atorvastatin sollte mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Gallensäure bindenden Arzneimittels erfolgen.

Bei Patienten, welche die Virostatika Elbasvir/Grazoprevir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion gemeinsam mit Ezetimib/Atorvastatin einnehmen, sollte die Dosis von Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/20 mg/Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die Anwendung von Ezetimibe/Atorvastatin wird bei Patienten, die Letermovir zusammen mit Ciclosporin einnehmen, nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

Eingeschränkte Leberfunktion
Ezetimib/Atorvastatin sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Ezetimib/Atorvastatin ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib/Atorvastatin bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
Ezetimib/Atorvastatin wird oral eingenommen. Ezetimib/Atorvastatin kann als Einzeldosis zu jeder Tageszeit und unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Eine Therapie mit Ezetimib/Atorvastatin ist während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

Ezetimib/Atorvastatin ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder bei unklarer, anhaltender Erhöhung der Transaminasen auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes kontraindiziert.

Ezetimib/Atorvastatin ist kontraindiziert bei Patienten, die mit den Virostatika Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion behandelt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In wenigen Fällen wurde berichtet, dass Statine eine Myasthenia gravis oder okuläre Myasthenie auslösen oder verschlimmern können (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle einer Verschlimmerung der Symptome sollte Ezetimib/Atorvastatin abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn das gleiche oder ein anderes Statin (erneut) verabreicht wurde.

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. Eine Rhabdomyolyse wurde jedoch sehr selten unter Monotherapie mit Ezetimib sowie sehr selten nach Zugabe von Ezetimib zu anderen Arzneimitteln berichtet, die für ein erhöhtes Rhabdomyolyse-risiko bekannt sind.

Ezetimib/Atorvastatin Tablette enthält den Wirkstoff Atorvastatin. Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren kann auch Atorvastatin in seltenen Fällen die Skelettmuskulatur beeinträchtigen und eine Myalgie, Myositis oder Myopathie hervorrufen. Eine Myopathie kann sich zu einer Rhabdomyolyse entwickeln, einer potenziell lebensbedrohenden Erkrankung, die durch eine deutliche Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK) (> das Zehnfache des oberen Normwertes), Myoglobinämie und Myoglobinurie gekennzeichnet ist und zum Nierenversagen führen kann.

Vor Beginn der Therapie
Ezetimib/Atorvastatin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse verordnet werden. Eine Bestimmung der CPK sollte bei Vorliegen folgender Risikofaktoren vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden:

- eingeschränkte Nierenfunktion,
- Hypothyreose,
- hereditäre Muskelerkrankungen in der eigenen oder in der Familienanamnese,
- Muskelerkrankungen unter Behandlung mit Statinen oder Fibraten in der Anamnese,
- Lebererkrankungen in der Anamnese und/oder bei starkem Alkoholkonsum,
- ältere Patienten (> 70 Jahre); die Notwendigkeit einer solchen Untersuchung sollte abhängig davon, ob andere Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse vorhanden sind, in Betracht gezogen werden,
- Umstände, die zu erhöhten Plasmaspiegeln führen können, wie Wechselwirkungen (siehe

Abschnitt 4.5) und besondere Patientengruppen einschließlich genetischer Subpopulationen (siehe Abschnitt 5.2).

In solchen Fällen werden eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der Behandlung sowie eine klinische Überwachung der betroffenen Patienten empfohlen.

Wenn die Ausgangswerte der CPK signifikant erhöht sind (> das Fünffache des oberen Normwertes), sollte die Behandlung nicht begonnen werden.

Messungen der Kreatinphosphokinase (CPK)
Die Kreatinphosphokinase (CPK) sollte nicht nach körperlicher Anstrengung oder bei Vorliegen anderer plausibler Ursachen für eine CPK-Erhöhung gemessen werden, da dies eine Interpretation der Werte erschwert. Wenn die Ausgangswerte der CPK signifikant erhöht sind (> das Fünffache des oberen Normwertes), sollte die Messung nach 5-7 Tagen wiederholt werden, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Während der Behandlung
- Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe und Muskelschwäche unverzüglich zu melden, besonders wenn diese mit Unwohlsein und Fieber einhergehen oder falls Anzeichen und Symptome muskulärer Nebenwirkungen nach dem Absetzen von Ezetimib/Atorvastatin fortbestehen.
- Wenn solche Symptome während der Behandlung mit Ezetimib/Atorvastatin auftreten, sollten die CPK-Werte der Patienten bestimmt werden. Wenn die CPK-Werte signifikant erhöht sind (> das Fünffache des oberen Normwertes), sollte die Behandlung abgebrochen werden.
- Bei schwerer muskulärer Symptomatik und täglichen Beschwerden sollte ein Abbrechen der Behandlung in Betracht gezogen werden, auch wenn die CPK-Werte weniger als auf das Fünffache des oberen Normwertes erhöht sind.
- Sofern die Symptome abklingen und die CPK-Werte sich normalisieren, kann die erneute Behandlung mit Ezetimib/Atorvastatin oder mit einem alternativen statinhaltigen Produkt in der jeweils niedrigsten Dosis und unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden.
- Die Behandlung mit Ezetimib/Atorvastatin muss abgebrochen werden, wenn die CPK-Werte klinisch signifikant erhöht sind (> das Zehnfache des oberen Normwertes) oder falls eine Rhabdomyolyse diagnostiziert oder vermutet wird.
- In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen 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.

Aufgrund des in Ezetimib/Atorvastatin enthaltenen Wirkstoffs Atorvastatin ist das Rhabdomyolyserisiko erhöht, wenn Ezetimib/Atorvastatin zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln eingenommen wird, die Wirkstoffe enthalten, welche den Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen können, wie potente CYP3A4-Inhibitoren oder Inhibitoren von Transportproteinen (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol und HIV-Protease-Inhibitoren wie Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir, Tipranavir/Ritonavir etc.). Das Myopathierisiko kann ebenfalls erhöht sein bei gemeinsamer Anwendung von Ezetimib/Atorvastatin mit Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Gemfibrozil und anderen Fibraten, Virostatika zur Behandlung von Hepatitis C (HCV) (Boceprevir, Telaprevir, Elbasvir/Grazoprevir), Erythromycin oder Niacin. Alternative Therapien, ohne Wechselwirkungen sind nach Möglichkeit anstelle dieser Arzneimittel in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Falls eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel mit Ezetimib/Atorvastatin notwendig ist, wird eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der gleichzeitigen Behandlung empfohlen. Sofern die Patienten Arzneimittel erhalten, welche die Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen, wird eine

niedrigere Maximaldosis von Ezetimib/Atorvastatin empfohlen. Im Fall von potenten CYP3A4-Inhibitoren sollten außerdem eine niedrigere Anfangsdosis von Ezetimib/Atorvastatin in Betracht gezogen und die Patienten angemessen klinisch überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Atorvastatin 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 Ezetimib/Atorvastatin mit Fusidinsäure nur im Einzelfall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Daptomycin
. Bei gleichzeitiger Verabreichung von HMG-CoA-Reduktasehemmern (z. B. Atorvastatin) und Daptomycin kann das Risiko einer Myopathie und/oder Rhabdomyolyse erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5). Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Einnahme von Ezetimib/Atorvastatin bei Patienten, welche Daptomycin erhalten, vorübergehend auszusetzen, es sei denn, der Nutzen der gleichzeitigen Gabe überwiegt das Risiko. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung unvermeidbar ist, sollten die CK-Werte zwei bis drei Mal wöchentlich bestimmt werden, und die Patienten sollten engmaschig auf jegliche Anzeichen oder Symptome hin überwacht werden, die auf eine Myopathie hindeuten könnten.

Leberenzyme
In kontrollierten klinischen Studien zur Koadministration wurden bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit Atorvastatin erhielten, Erhöhungen der Transaminasenwerte (≥ dem Dreifachen des oberen Normwertes in Folge) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Leberfunktionstests sollten vor dem Beginn der Behandlung als auch anschließend in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Leberfunktionstests sollten bei Patienten durchgeführt werden, die jedwede Anzeichen oder Symptome entwickeln, die auf eine Lebererkrankung hinweisen. Patienten, die erhöhte Transaminasenspiegel entwickeln, sollten überwacht werden, bis sich die Werte wieder normalisieren. Sollte ein Anstieg der Transaminasenspiegel über das Dreifache des oberen Normwertes andauern, wird eine Dosisreduktion oder das Absetzen von Ezetimib/Atorvastatin empfohlen.

Ezetimib/Atorvastatin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die in erheblichem Maße Alkohol zu sich nehmen und/oder Lebererkrankungen in der Vorgeschichte haben.

Leberinsuffizienz
Aufgrund fehlender Daten zu Auswirkungen einer erhöhten Exposition von Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberinsuffizienz wird Ezetimib/Atorvastatin für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

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

Ciclosporin
Eine Behandlung von Ezetimib/Atorvastatin sollte im Rahmen einer Therapie mit Ciclosporin mit Vorsicht begonnen werden. Die Ciclosporinspiegel sollten bei Patienten überwacht werden, die Ezetimib/Atorvastatin und Ciclosporin erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Antikoagulanzien
Bei Koadministration von Ezetimib/Atorvastatin mit Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion sollte die „International Normalized Ratio“ (INR) entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schlaganfallprävention durch aggressive Senkung der Cholesterinspiegel (SPARCL)
In 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 Placebo 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 hämorrhagischen 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 wurden besonders bei Langzeittherapie Fälle einer interstitiellen Lungenkrankheit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die auftretenden Beschwerden können dabei Dyspnoe, unproduktiven 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 von der 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.

Sonstige Bestandteile
Ezetimib/Atorvastatin Hennig enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase- Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen.

Ezetimib/Atorvastatin Hennig enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige 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 Transporterproteine (z. B. OATP1B) hemmen, können die Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen und dadurch zu einem erhöhten Myopathie-/Rhabdomyolyserisiko führen.

Weitere Informationen hinsichtlich potenzieller Wechselwirkungen mit Atorvastatin und/oder möglicher Auswirkungen auf Enzyme oder Transporterproteine sowie möglicher Dosis- oder

Therapieanpassungen sind den jeweiligen Fachinformationen von allen gemeinsam angewendeten Arzneimitteln zu entnehmen.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
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 gemeinsame Anwendung von Arzneimitteln, die als CYP3A4-Inhibitoren oder Inhibitoren von Transportproteinen bekannt sind, kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von Atorvastatin und damit zu einem erhöhten Myopathierisiko führen. Dieses Risiko kann ebenfalls durch die gemeinsame Anwendung von Ezetimib/Atorvastatin zusammen mit anderen Arzneimitteln erhöht werden, die potenziell eine Myopathie verursachen können, wie z. B. Fibrate und Ezetimib (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Ezetimib/Atorvastatin

Ezetimib

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

Colestyramin: Die gemeinsame Anwendung mit Colestyramin verringerte die mittlere Fläche unter der Kurve (AUC) von Gesamt-Ezetimib (Ezetimib und glukuronidiertes Ezetimib) um ca. 55 %. Die zunehmende Senkung des LDL-Cholesterins durch Kombination von Ezetimib/Atorvastatin mit Colestyramin könnte durch diese Interaktion vermindert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ciclosporin: Eine Studie mit acht Patienten, die nach einer Nierentransplantation mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min stabil auf eine Ciclosporin-Dosis eingestellt waren, zeigte nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib eine 3,4fache Zunahme der mittleren AUC von Gesamt-Ezetimib (Bereich von 2,3- bis 7,9fach) 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 Niereninsuffizienz, der Ciclosporin und zahlreiche andere Arzneimittel erhielt, eine 12fach 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 Zunahme der AUC von Ciclosporin (Bereich von 10 %iger Verringerung bis 51 %iger Zunahme) verglichen mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin allein. Es wurden keine kontrollierten Studien über die Wirkung einer gemeinsamen Anwendung mit Ezetimib bei Patienten nach einer Nierentransplantation auf die Ciclosporin-Exposition durchgeführt. Eine Behandlung mit Ezetimib/Atorvastatin sollte während einer Therapie mit Ciclosporin mit Vorsicht begonnen werden. Bei Patienten unter Ezetimib/Atorvastatin und Ciclosporin sollten die Ciclosporinspiegel überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fibrate: Die gemeinsame Anwendung von Fenofibrat oder Gemfibrozil erhöhte die Konzentration von Gesamt-Ezetimib auf das ca. 1,5- bzw. 1,7-Fache. Auch wenn diesen Erhöhungen keine klinische Bedeutung beigemessen wird, wird die gemeinsame Anwendung von Ezetimib/Atorvastatin mit Fibraten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Atorvastatin

CYP3A4-Inhibitoren: Für potente CYP3A4-Inhibitoren wurde gezeigt, dass sie zu einer deutlichen Erhöhung der Atorvastatinspiegel führen (siehe Tabelle 1 und weitere spezielle Informationen unten). Die gemeinsame Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, einigen Virostatika zur Behandlung von HCV [z. B. Elbasvir/Grazoprevir] und HIV-Protease-Inhibitoren wie Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir etc.) sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Falls eine gemeinsame Anwendung mit diesen Arzneimitteln und Ezetimib/Atorvastatin nicht vermieden werden kann, sollten niedrigere Anfangs- und Maximaldosen von Ezetimib/Atorvastatin in Betracht gezogen und die Patienten angemessen klinisch überwacht werden (siehe Tabelle 1).

Moderate CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Diltiazem, Verapamil und Fluconazol) können die Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen (siehe Tabelle 1). Ein erhöhtes Myopathierisiko wurde bei der Anwendung von Erythromycin in Kombination mit Statinen beobachtet. Interaktionsstudien zur Untersuchung der Wechselwirkungen von Amiodaron oder Verapamil mit Atorvastatin wurden nicht durchgeführt. Sowohl Amiodaron als auch Verapamil sind bekannt dafür, die Aktivität von CYP3A4 zu hemmen, so dass eine gemeinsame Anwendung von Ezetimib/Atorvastatin zu einer erhöhten Exposition an Atorvastatin führen kann. Deshalb sollte bei gemeinsamer Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren eine niedrigere Maximaldosis von Ezetimib/Atorvastatin in Betracht gezogen und die Patienten angemessen klinisch überwacht werden. Eine angemessene klinische Überwachung wird bei Behandlungsbeginn oder nachfolgenden Dosisanpassungen des Inhibitors empfohlen.

BCRP (Brustkrebs-Resistenz Protein –Inhibitoren: Die gemeinsame Anwendung von Ezetimib/Atorvastatin 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 Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/20 mg bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel mit den Wirkstoffen Elbasvir oder Grazoprevir erhalten, nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

CYP3A4-Induktoren: Die gemeinsame Anwendung von Atorvastatin mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Efavirenz, Rifampicin, Johanniskraut) kann zu schwankenden (variablen) Erniedrigungen der Plasmaspiegel von Atorvastatin führen. Aufgrund des dualen Wechselwirkungsmechanismus von Rifampicin (CYP3A4-Induktion und Inhibition des hepatozytischen Aufnahmetransporters OATP1B1) wird die zeitgleiche Anwendung von Ezetimib/Atorvastatin mit Rifampicin empfohlen, da die verzögerte Gabe von Atorvastatin nach der Gabe von Rifampicin mit einer signifikanten Erniedrigung der Plasmaspiegel von Atorvastatin in Zusammenhang gebracht wurde. Die Auswirkungen von Rifampicin auf Atorvastatinspiegel in Hepatozyten sind jedoch nicht bekannt, und falls eine gemeinsame Anwendung nicht vermieden werden kann, sollten die Patienten sorgfältig im Hinblick auf die Wirksamkeit überwacht werden.

Inhibitoren von Transportern: Inhibitoren von Transportproteinen können die systemische Exposition von Atorvastatin erhöhen. Ciclosporin und Letermovir sind beide Inhibitoren von Transportern, die an der Disposition von Atorvastatin beteiligt sind, d. h. OATP1B1/1B3, P-gp und BCRP, was zu einer erhöhten systemischen Exposition von Atorvastatin führt (siehe Tabelle 1). Die Auswirkungen der Inhibition von hepatischen Aufnahmetransportern auf die Atorvastatinspiegel in Hepatozyten sind nicht bekannt. Sofern eine gemeinsame Anwendung nicht vermieden werden kann, werden eine Dosisreduktion von Ezetimib/Atorvastatin und eine klinische Überwachung hinsichtlich der Wirksamkeit empfohlen (siehe Tabelle 1).

Gemfibrozil/ Fibrate-Derivate: Die Anwendung von Fibraten allein wird gelegentlich mit muskelbezogenen Nebenwirkungen einschließlich Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht. Ein erhöhtes Risiko für derartige Nebenwirkungen kann durch die gemeinsame Anwendung von

Fibrate mit Atorvastatin bestehen.

Ezetimib: Die Anwendung von Ezetimib allein wird mit muskelbezogenen Nebenwirkungen einschließlich Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht. Daher kann durch die gemeinsame Anwendung von Ezetimib mit Atorvastatin ein erhöhtes Risiko für derartige Nebenwirkungen bestehen. Eine angemessene klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.

Colestipol: Bei der gemeinsamen Anwendung von Colestipol mit Atorvastatin waren die Plasmaspiegel von Atorvastatin und seiner aktiven Metaboliten erniedrigt (um ca. 25 %). Die lipidsenkende Wirkung war hingegen höher bei der gemeinsamen Anwendung von Colestipol und Atorvastatin im Vergleich zur jeweiligen alleinigen Anwendung der beiden 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 geklärt. 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 Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. **Siehe ebenfalls Abschnitt 4.4.**

Colchicin: Obwohl keine Interaktionsstudien mit Atorvastatin und Colchicin durchgeführt wurden, wurden Fälle von Myopathie bei gemeinsamer Anwendung von Atorvastatin mit Colchicin berichtet, und es ist bei der Verschreibung von Atorvastatin zusammen mit Colchicin Vorsicht angezeigt.

Daptomycin: Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von HMG-CoAReduktasehemmern (z. B. Atorvastatin) und Daptomycin wurden Fälle von Myopathie und/oder Rhabdomyolyse berichtet. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung unvermeidbar ist, wird zu einer angemessenen klinischen Überwachung geraten (siehe Abschnitt 4.4).

Boceprevir: Bei gemeinsamer Anwendung mit Boceprevir war die Exposition mit Atorvastatin erhöht. Sofern eine gemeinsame Anwendung mit Ezetimib/Atorvastatin erforderlich ist, sollte die Behandlung mit der niedrigsten Dosis von Ezetimib/Atorvastatin 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 Ezetimib/Atorvastatin erhalten, sollte eine Tageshöchstdosis von 10 mg/20 mg während einer gemeinsamen Behandlung mit Boceprevir nicht überschritten werden.

Wirkungen von Ezetimib/Atorvastatin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

<u>*Ezetimib*</u>
In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass Ezetimib die Cytochrom-P450-Stoffwechselenzyme 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.

Antikoagulanzien: In einer Studie mit 12 gesunden erwachsenen Männern hatte die gemeinsame 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 Warfarin- oder Fluindion-Therapie berichtet, die zusätzlich Ezetimib erhielten. Bei Zugabe von Ezetimib/Atorvastatin zu Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion ist die „International Normalized Ratio“ (INR) entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

<u>*Atorvastatin*</u>

Digoxin: Bei gemeinsamer Gabe von mehreren Dosen Digoxin und 10 mg Atorvastatin stiegen die Steady-State-Plasmaspiegel von Digoxin leicht an. Patienten unter Digoxin sollten in geeigneter Weise überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva: Die gemeinsame Anwendung von Atorvastatin mit einem oralen Kontrazeptivum führte zu erhöhten Plasmaspiegeln von Norethisteron und Ethinylestradiol.

Warfarin: Im Rahmen einer klinischen Studie mit Patienten unter chronischer Warfarintherapie führte die gemeinsame Gabe mit täglich 80 mg Atorvastatin während der ersten 4 Tage zu einer leichten Verkürzung der Prothrombinzeit um ca. 1,7 Sekunden, welche sich nach 15 Tagen Behandlung mit Atorvastatin wieder normalisierte. Obwohl nur in sehr seltenen Fällen über klinisch signifikante Wechselwirkungen mit der Gerinnungshemmung berichtet wurde, sollte bei Patienten unter Cumarin-Antikoagulanzien die Prothrombinzeit vor Behandlungsbeginn und ausreichend häufig in der frühen Therapiephase mit Ezetimib/Atorvastatin bestimmt werden, um sicherzustellen, dass keine signifikante Änderung der Prothrombinzeit auftritt. Bei nachgewiesener Stabilisierung der Prothrombinzeit kann diese in den üblichen, für Patienten unter Therapie mit Cumarin-Antikoagulanzien empfohlenen Zeitabständen gemessen werden. Sofern die Dosis von Ezetimib/Atorvastatin geändert oder die Behandlung abgebrochen wird, sollte in gleicher Weise wiederholt verfahren werden. Bei Patienten, die keine Antikoagulanzien erhalten, steht eine Therapie mit Atorvastatin in keiner Verbindung zu Blutungen oder Änderungen der Prothrombinzeit.

Tabelle 1
Auswirkungen von Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin bei gemeinsamer Anwendung

Gemeinsam angewendetes Arzneimittel und Dosierung	**Atorvastatin**		**Ezetimib/Atorvastatin**
	Dosis (mg)	**Veränderung der AUC[&]**	**Klinische Empfehlungen[#]**
Tipranavir 500 mg 2-mal täglich/ Ritonavir 200 mg 2-mal täglich, 8 Tage (Tage 14 bis 21)	40 mg an Tag 1, 10 mg an Tag 20	↑ 9,4fach	Bei notwendiger gemeinsamer Gabe mit Ezetimib/Atorvastatin ist eine Tageshöchstdosis von Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/10 mg nicht zu überschreiten. Klinische Überwachung der Patienten wird empfohlen.
Ciclosporin 5,2 mg/kg/Tag, gleichbleibende Dosis	10 mg einmal täglich über 28 Tage	↑ 8,7fach	
Lopinavir 400 mg 2-mal täglich/ Ritonavir 100 mg 2-mal täglich, 14 Tage	20 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 5,9fach	Bei notwendiger gemeinsamer Gabe mit Ezetimib/Atorvastatin wird eine niedrigere Erhaltungsdosis von Ezetimib/Atorvastatin empfohlen. Bei Dosen von Ezetimib/Atorvastatin über 10 mg/20 mg wird die klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Clarithromycin 500 mg 2-mal täglich, 9 Tage	80 mg einmal täglich über 8 Tage	↑ 4,4fach	
Saquinavir 400 mg 2-mal täglich/ Ritonavir 300 mg 2-mal täglich (von Tag 5 bis 7 mit Anstieg auf 400 mg an Tag 8), an den Tagen 5 bis 18 jeweils 30 Minuten nach der Gabe von Atorvastatin	40 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 3,9fach	Bei notwendiger gemeinsamer Gabe mit Ezetimib/Atorvastatin wird eine niedrigere Erhaltungsdosis von Ezetimib/Atorvastatin empfohlen. Bei Dosen von Ezetimib/Atorvastatin über 10 mg/40 mg wird die klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Darunavir 300 mg 2-mal täglich/ Ritonavir 100 mg 2-mal täglich, 9 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 3,3fach	
Itraconazol 200 mg einmal täglich, 4 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 3,3fach	

Fosamprenavir 700 mg 2-mal täglich/ Ritonavir 100 mg 2-mal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 2,5fach	
Fosamprenavir 1.400 mg 2-mal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 2,3fach	
Nelfinavir 1.250 mg 2-mal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 28 Tage	↑ 1,7fach^	Keine besondere Empfehlung.
Grapefruitsaft 240 ml einmal täglich*	40 mg als Einmalgabe	↑ 37 %	Der Genuss von größeren Mengen Grapefruitsaft bei gleichzeitiger Einnahme von Ezetimib/Atorvastatin wird nicht empfohlen.

Gemeinsam angewendetes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		Ezetimib/Atorvastatin
	Dosis (mg)	Veränderung der AUC[&]	Klinische Empfehlungen[#]
Diltiazem 240 mg einmal täglich, 28 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 51 %	Nach Behandlungsbeginn oder nach Dosisanpassungen von Diltiazem wird eine angemessene klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Erythromycin 500 mg 4-mal täglich, 7 Tage	10 mg als Einmalgabe	↑ 33 %^	Ein Absenken der Maximaldosis und die klinische Überwachung der Patienten werden empfohlen.
Amlodipin 10 mg einmalig	80 mg als Einmalgabe	↑ 18 %	Keine besondere Empfehlung.
Cimetidin 300 mg 4-mal täglich, 2 Wochen	10 mg einmal täglich über 4 Wochen	↓ weniger als 1 %^	Keine besondere Empfehlung.
Antazida-Suspension von Magnesium- und Aluminiumhydroxiden 30 ml 4-mal täglich, 4 Wochen	10 mg einmal täglich über 4 Wochen	↓ 35 %^	Keine besondere Empfehlung.
Efavirenz 600 mg einmal täglich, 14 Tage	10 mg über 3 Tage	↓ 41 %	Keine besondere Empfehlung.
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 7 Tage (gemeinsame Gabe)	40 mg als Einmalgabe	↑ 30 %	Sofern die gemeinsame Anwendung nicht vermieden werden kann, wird eine zeitgleiche Gabe von Ezetimib/Atorvastatin mit Rifampicin unter klinischer Überwachung empfohlen.
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 5 Tage (zeitversetzte Gabe)	40 mg als Einmalgabe	↓ 80 %	
Gemfibrozil 600 mg 2-mal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 35 %	Nicht empfohlen.
Fenofibrat 160 mg einmal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 3 %	Nicht empfohlen.
Boceprevir 800 mg 3-mal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 2,3fach	Eine niedrigere Anfangsdosis und die klinische Überwachung der Patienten werden empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung mit Boceprevir ist eine Tageshöchstdosis von Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/20 mg nicht zu überschreiten.
Elbasvir 50 mg einmal täglich/Grazoprevir 200 mg einmal täglich, 13 Tage	10 mg als Einmalgabe	↑ 1,94fach	Bei gemeinsamer Anwendung mit Arzneimitteln, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, sollte die Tagesdosis von Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/20 mg nicht überschreiten.
Glecaprevir 400 mg einmal täglich/Pibrentasvir 120 mg einmal täglich, 7 Tage	10 mg einmal täglich für 7 Tage	↑ 8,3fach	Eine gemeinsame Anwendung mit Präparaten, die Glecaprevir oder Pibrentasvir enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Letermovir 480 mg einmal täglich, 10 Tage	20 mg als Einmalgabe	↑ 3,29 fach	Bei gemeinsamer Anwendung mit Arzneimitteln, die Letermovir enthalten, sollte die Tagesdosis von Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/20 mg nicht überschreiten.

[&] Daten, die als x-fache Veränderung angegeben sind, beziehen sich auf ein einfaches Verhältnis aus gemeinsamer Anwendung und alleiniger Anwendung von Atorvastatin (d. h. 1fach = keine Veränderung).

Daten, die als prozentuale Änderung angegeben sind, beziehen sich auf die prozentuale Veränderung in Bezug auf die alleinige Anwendung von Atorvastatin (d. h. 0 % = keine Veränderung).
[#] Siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 bzgl. der klinischen Relevanz.
* Enthält einen oder mehrere Inhaltsstoffe, die CYP3A4 inhibieren und somit die Plasmaspiegel von Arzneimitteln erhöhen können, welche über CYP3A4 metabolisiert werden. Der Genuss eines Glases mit 240 ml Grapefruitsaft führte ebenfalls zur Abnahme der AUC des aktiven Orthohydroxy-Metaboliten um 20,4 %. Größere Mengen Grapefruitsaft (mehr als 1,2 l täglich über 5 Tage) erhöhten die AUC von Atorvastatin um das 2,5-Fache und die AUC der aktiven Bestandteile (Atorvastatin und Metabolite).
[^] Gesamte Aktivität der Atorvastatin-Äquivalenz

↑ = Anstieg; ↓ = Abnahme

Tabelle 2
Auswirkungen von Atorvastatin auf die Pharmakokinetik von gemeinsam angewendeten Arzneimitteln

Atorvastatin und Dosierung	**Gemeinsam angewendetes Arzneimittel**		
	Arzneimittel und Dosierung (mg)	**Veränderung der AUC[&]**	**Klinische Empfehlungen**
80 mg einmal täglich über 10 Tage	Digoxin 0,25 mg einmal täglich, 20 Tage	↑ 15 %	Patienten, die Digoxin einnehmen, sollten angemessen klinisch überwacht werden.
40 mg einmal täglich über 22 Tage	Orales Kontrazeptivum einmal täglich, 2 Monate • Norethisteron 1 mg • Ethinylestradiol 35 µg	 ↑ 28 % ↑ 19 %	Keine besondere Empfehlung.
80 mg einmal täglich über 15 Tage	*Phenazon 600 mg als Einmalgabe	↑ 3 %	Keine besondere Empfehlung.
10 mg einmal täglich über 4 Tage	Fosamprenavir 1.400 mg zweimal täglich, 14 Tage	↓ 27 %	Keine besondere Empfehlung.

[&] Daten, die als prozentuale Veränderung angegeben sind, beziehen sich auf die prozentuale Veränderung in Bezug auf die alleinige Anwendung von Atorvastatin (d. h. 0 % = keine Veränderung).
* Die gemeinsame Mehrfachgabe von Atorvastatin und Phenazon hatte nur geringe oder nicht erkennbare Auswirkungen auf die Ausscheidung von Phenazon.

↑ = Anstieg; ↓ = Abnahme

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
Atherosklerose ist ein chronischer Prozess und das übliche Absetzen von Lipidsenkern während der Schwangerschaft sollte nur einen geringen Einfluss auf das Langzeitrisiko einer primären Hypercholesterinämie haben.

Ezetimib/Atorvastatin
Ezetimib/Atorvastatin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ezetimib/Atorvastatin bei Schwangeren vor. Ezetimib/Atorvastatin sollte nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten, schwanger zu sein. Die Behandlung mit Ezetimib/Atorvastatin muss für die Dauer der Schwangerschaft oder bis festgestellt ist, dass keine Schwangerschaft vorliegt, ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die gemeinsame Anwendung von Ezetimib und Atorvastatin bei trächtigen Ratten zeigte einen mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang stehenden Anstieg der skeletalen Veränderung „verminderte Ossifikation der Sternebrae“ in der Ezetimib/Atorvastatin-Hochdosisgruppe. Dies könnte mit dem beobachteten verringerten fötalen Körpergewicht zusammenhängen. Bei trächtigen Kaninchen war die beobachtete Inzidenz skeletaler Deformationen gering (fusionierte Sternebrae, kaudale Wirbelfusion und asymmetrische Veränderungen der Sternebrae).

Atorvastatin
Die Sicherheit von Atorvastatin bei Schwangeren 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. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Eine Behandlung der Mutter mit Atorvastatin kann beim Fetus die Konzentration von Mevalonat, einem Vorprodukt der Cholesterinbiosynthese, verringern.

Ezetimib
Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ezetimib bei Schwangeren vor. Tierstudien zur Monotherapie mit Ezetimib lassen keine direkt oder indirekt schädlichen Wirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit
Ezetimib/Atorvastatin ist während der Stillzeit kontraindiziert. Aufgrund von möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen sollten Frauen, die Ezetimib/Atorvastatin erhalten, nicht stillen. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Ezetimib in die Muttermilch übergeht. Bei Ratten wurden in der Milch und im Plasma ähnliche Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob die wirksamen Bestandteile von Ezetimib/Atorvastatin in die Muttermilch übergehen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität
Es wurden keine Studien zur Fertilität mit Ezetimib/Atorvastatin durchgeführt.

Atorvastatin
In Tierstudien hatte Atorvastatin keine Auswirkungen auf die weibliche oder männliche Fertilität.

Ezetimib
Ezetimib hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität von weiblichen oder männlichen Ratten.

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

Ezetimib/Atorvastatin 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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die Sicherheit der gemeinsamen Anwendung von Ezetimib und Atorvastatin wurde bei mehr als 2.400 Patienten in 7 klinischen Studien untersucht.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen
Nebenwirkungen, die unter Ezetimib/Atorvastatin (oder der zu Ezetimib/Atorvastatin äquivalenten gemeinsamen Anwendung von Ezetimib und Atorvastatin), Ezetimib oder Atorvastatin in klinischen Studien beobachtet oder nach Markteinführung berichtet wurden, sind in Tabelle 3 angegeben. Diese Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. 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) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3
Nebenwirkungen

Systemorganklasse Häufigkeit	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Grippe (Influenza)
Nicht bekannt	Nasopharyngitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie, Angioödem, Ausschlag und Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Nicht bekannt	verminderter Appetit; Anorexie; Hyperglykämie; Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Depression; Schlaflosigkeit; Schlafstörungen
Nicht bekannt	Alpträume
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Schwindelgefühl; Störung der Geschmackswahrnehmung; Kopfschmerzen; Parästhesie
Nicht bekannt	Hypästhesie; Amnesie; periphere Neuropathie; Myasthenia gravis
Augenerkrankungen	
Nicht bekannt	verschwommenes Sehen; Sehstörung; okuläre Myasthenie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Nicht bekannt	Tinnitus; Hörverlust
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Sinusbradykardie
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hitzewallung
Nicht bekannt	Hypertonie
selten	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Dyspnoe
Nicht bekannt	Husten; Pharyngolaryngealschmerzen; Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Diarrhö
Gelegentlich	Abdominale Beschwerden; aufgetriebener Bauch; Abdominalschmerzen; Schmerzen im Unterbauch; Schmerzen im Oberbauch; Obstipation; Dyspepsie; Flatulenz; häufige Darmentleerungen; Gastritis; Übelkeit; Magenbeschwerden
Nicht bekannt	Pankreatitis; gastroösophageale Refluxerkrankung; Aufstoßen; Erbrechen; Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Hepatitis; Cholelithiasis; Cholezystitis; Cholestase; Leberversagen mit teils letalem Ausgang
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Gelegentlich	Akne; Urtikaria
Nicht bekannt	Alopezie; Hautausschlag; Pruritus; Erythema multiforme; angioneurotisches Ödem; bullöse Dermatitis einschließlich Erythema multiforme; Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom (*Epidermolysis acuta toxica*)

selten	Lichenoide Arzneimittelreaktion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Myalgie
Gelegentlich	Arthralgie; Rückenschmerzen; Muskelermüdung; Muskelspasmen; Muskelschwäche; Schmerzen in den Extremitäten
Nicht bekannt	Myopathie/Rhabdomyolyse; Muskelriss; Tendinopathie, gelegentlich bis hin zur Sehnenruptur; Nackenschmerzen; Schwellung an den Gelenken; Myositis; Lupus-ähnliches Syndrom;
	immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Nicht bekannt	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Asthenie; Ermüdung (Fatigue); Unwohlsein; Ödem
Nicht bekannt	Schmerzen im Brustkorb; Schmerzen; peripheres Ödem; Fieber
Untersuchungen	
Gelegentlich	ALT und/oder AST erhöht; alkalische Phosphatase erhöht; Kreatinphosphokinase (CPK) im Blut erhöht; Gamma-Glutamyltransferase erhöht; Leberenzyme erhöht; Leberfunktionstest anomal; Gewichtszunahme
Nicht bekannt	Leukozyten im Urin positiv

Laborwerte
In kontrollierten klinischen Studien betrug die Inzidenz klinisch bedeutender Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT und/oder AST ≥ dem Dreifachen des oberen Normwertes in Folge) 0,6 % unter Ezetimib/Atorvastatin. Diese Erhöhungen waren im Allgemeinen asymptomatisch, standen nicht im Zusammenhang mit einer Cholestase und kehrten nach Absetzen der Therapie oder bei Fortsetzung der Behandlung auf den Ausgangswert zurück (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:
- Störungen der Sexualfunktion
- 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

Ezetimib/Atorvastatin
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 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

Ezetimib/Atorvastatin ist ein Lipidsenker, der selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmt und die endogene Cholesterinsynthese reduziert.

Wirkmechanismus

Ezetimib/Atorvastatin
Das Cholesterin im Plasma stammt aus der intestinalen Resorption und der endogenen Synthese.

Ezetimib und Atorvastatin sind zwei lipidsenkende Wirkstoffe mit komplementären Wirkmechanismen. Ezetimib/Atorvastatin senkt erhöhte Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, Triglyzeriden, non-HDL-Cholesterin und erhöht HDL-Cholesterin durch die duale Hemmung der Cholesterinresorption und -synthese.

Ezetimib
Ezetimib hemmt die intestinale Cholesterinresorption. Ezetimib ist nach oraler Einnahme wirksam und sein Wirkmechanismus unterscheidet sich von dem anderer lipidsenkender Wirkstoffklassen (z. B. Statine, Gallensäure bindenden Wirkstoffen [Harze], Fibrate und Phytosterine). Das molekulare Target von Ezetimib ist der Steroltransporter, das Niemann-Pick-C1 Like 1 (NPC1L1) Protein, welches 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 radioaktiv markiertem [^{14}C]Cholesterin ohne Wirkung auf die Resorption von Triglyzeriden, Fettsäuren, Gallensäuren, Progesteron, Ethinylestradiol oder der fettlöslichen Vitamine A und D.

Atorvastatin
Atorvastatin ist ein selektiver und kompetitiver Inhibitor der HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbestimmend die Umsetzung von 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Coenzym-A zu Mevalonsäure, einer Vorstufe bei der Synthese von Sterolen einschließlich Cholesterin. Triglyzeride und Cholesterin werden in der Leber in Very Low Density Lipoproteine (VLDL) eingebaut und zum weiteren Transport in periphere Gewebe an das Plasma abgegeben. Low Density Lipoproteine (LDL) entstehen aus VLDL und werden hauptsächlich über Rezeptoren mit hoher LDL-Affinität (LDL-Rezeptoren) abgebaut.

Atorvastatin senkt Plasmacholesterin- und Lipoprotein-Serumspiegel durch Hemmung von HMG-CoA-Reduktase und als Folge davon die Cholesterinbiosynthese in der Leber und erhöht die Anzahl der hepatischen LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche, wodurch die Aufnahme und der Abbau von LDL beschleunigt werden.

Atorvastatin senkt die LDL-Produktion und die Anzahl der LDL-Partikel. Atorvastatin führt zu einem umfassenden und anhaltenden Anstieg der LDL-Rezeptoraktivität verbunden mit einer Veränderung zugunsten der Qualität der zirkulierenden LDL-Partikel. Atorvastatin senkt wirksam das LDL-Cholesterin bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, einer Population, die üblicherweise nicht auf Lipidsenker anspricht.

Im Rahmen einer Dosis-Wirkungs-Studie wurde gezeigt, dass Atorvastatin zu einer Senkung von Gesamtcholesterin (30 %-46 %), LDL-Cholesterin (41 %-61 %), Apolipoprotein B (34 %-50 %) und Triglyzeriden (14 %-33 %) führte bei gleichzeitiger Erhöhung von HDL-Cholesterin und Apolipoprotein A1 in variablem Ausmaß. Diese Ergebnisse wurden in gleichem Maß bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, nicht familiären Formen der Hypercholesterinämie sowie gemischter Hyperlipidämie einschließlich Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In kontrollierten klinischen Studien führte Ezetimib/Atorvastatin zu einer signifikanten Senkung von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B und Triglyzeriden und einer Erhöhung

von HDL-Cholesterin bei Patienten mit Hypercholesterinämie.

Primäre Hypercholesterinämie
Im Rahmen einer placebokontrollierten Studie erhielten 628 Patienten mit Hyperlipidämie für bis zu 12 Wochen randomisiert Placebo, Ezetimib (10 mg), Atorvastatin (10 mg, 20 mg, 40 mg oder 80 mg) oder gemeinsam Ezetimib und Atorvastatin äquivalent zu Ezetimib/Atorvastatin (10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg und 10 mg/80 mg).

Patienten, die sämtliche Dosierungen von Ezetimib/Atorvastatin erhielten, wurden mit den Patienten, die sämtliche Dosierungen von Atorvastatin erhielten, verglichen. Ezetimib/Atorvastatin senkte die Spiegel von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, Triglyzeriden und non-HDL-Cholesterin und erhöhte HDL-Cholesterin signifikant stärker als Atorvastatin allein (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4
Ansprechen von Patienten mit primärer Hyperlipidämie auf Ezetimib/Atorvastatin (mittlere[a] prozentuale [%] Veränderung zum Ausgangswert [unbehandelt][b] nach 12 Wochen)

Behandlung (Tagesdosis)	N	Gesamt-cholesterin	LDL-Cholesterin	Apolipo-protein B	Triglyzeride[a]	HDL-Cholesterin	Non-HDL-Cholesterin
Gepoolte Daten (alle Dosen von Ezetimib/ Atorvastatin)[c]	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Gepoolte Daten (alle Dosen von Atorvastatin)[c]	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Ezetimib 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Placebo	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
Ezetimib/Atorvastatin nach Dosis							
10 mg/10 mg	65	-38	-53	-43	-31	+9	-49
10 mg/20 mg	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50
10 mg/40 mg	65	-42	-56	-45	-34	+5	-52
10 mg/80 mg	63	-46	-61	-50	-40	+7	-58
Atorvastatin nach Dosis							
10 mg	60	-26	-37	-28	-21	+6	-34
20 mg	60	-30	-42	-34	-23	+4	-39
40 mg	66	-32	-45	-37	-24	+4	-41
80 mg	62	-40	-54	-46	-31	+3	-51

[a] Für Triglyzeride prozentuale (%) mediane Veränderung vom Ausgangswert
[b] Ausgangswert, d. h. keine Behandlung mit einem Lipidsenker
[c] Insgesamt senkte Ezetimib/Atorvastatin (10 mg/10 mg bis 10 mg/80 mg) signifikant die Spiegel von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, Triglyzeriden und non-HDL-Cholesterin und erhöhte die Spiegel von HDL-Cholesterin im Vergleich zu den entsprechenden Atorvastatin-Dosen (10 mg bis 80 mg)

Im Rahmen der kontrollierten TEMPO-Studie (Titration of Atorvastatin vs. Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia) wurden 184 Patienten mit moderatem Risiko einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und LDL-Cholesterinspiegeln zwischen ≥ 2,6 mmol/l und ≤ 4,1 mmol/l eingeschlossen. Alle Patienten erhielten 20 mg Atorvastatin über einen Mindestzeitraum von 4 Wochen vor Randomisierung. Die Patienten, welche einen LDL-Cholesterinspiegel von < 2,6 mmol/l nicht erreicht hatten, erhielten randomisiert gemeinsam Ezetimib und Atorvastatin (äquivalent zu Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/20 mg) oder Atorvastatin 40 mg über einen Zeitraum von 6 Wochen.

Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/20 mg war signifikant wirksamer als die Verdopplung der Atorvastatindosis auf 40 mg im Hinblick auf eine weitere Senkung der Spiegel von Gesamtcholesterin (-20 % vs. -7 %), LDL-Cholesterin (-31 % vs. -11 %), Apolipoprotein B (-21 % vs. -8 %) und non-

HDL-Cholesterin (-27 % vs. -10 %). Die Unterschiede der Ergebnisse hinsichtlich HDL-Cholesterin und Triglyzeriden waren zwischen beiden Behandlungsarmen nicht signifikant. Des Weiteren erreichten signifikant mehr Patienten unter Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/20 mg einen LDL-Cholesterinspiegel von < 2,6 mmol/l im Vergleich zu den Patienten unter Atorvastatin 40 mg (84 % vs. 49 %).

Im Rahmen der kontrollierten EZ-PATH-Studie (Ezetimibe Plus Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients) wurden 556 Patienten mit hohem Risiko einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und LDL-Cholesterinspiegeln zwischen ≥ 1,8 mmol/l und ≤ 4,1 mmol/l eingeschlossen. Alle Patienten erhielten 40 mg Atorvastatin über einen Mindestzeitraum von 4 Wochen vor Randomisierung. Die Patienten, welche einen LDL-Cholesterinspiegel von < 1,8 mmol/l nicht erreicht hatten, erhielten randomisiert gemeinsam Ezetimib und Atorvastatin (äquivalent zu Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/40 mg) oder Atorvastatin 80 mg über einen Zeitraum von 6 Wochen.

Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/40 mg war signifikant wirksamer als die Verdopplung der Atorvastatindosis auf 80 mg im Hinblick auf eine weitere Senkung der Spiegel von Gesamtcholesterin (-17 % vs. -7 %), LDL-Cholesterin (-27 % vs. -11 %), Apolipoprotein B (-18 % vs. -8 %), Triglyzeriden (-12 % vs. -6 %) und non-HDL-Cholesterin (-23 % vs. -9 %). Die Unterschiede der Ergebnisse hinsichtlich HDL-Cholesterin waren zwischen beiden Behandlungsarmen nicht signifikant. Darüber hinaus erreichten signifikant mehr Patienten unter Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/40 mg einen LDL-Cholesterinspiegel von < 1,8 mmol/l im Vergleich zu den Patienten unter Atorvastatin 80 mg (74 % vs. 32 %).

Im Rahmen einer placebokontrollierten, 8-wöchigen Studie erhielten 308 Patienten mit Hypercholesterinämie, die bereits mit Atorvastatin behandelt wurden, aber nicht den LDL-Cholesterin-Zielwert gemäß der NCEP-Richtlinie („National Cholesterol Education Program“) erreicht hatten (LDL-Cholesterin-Zielwert basierend auf dem LDL-Cholesterin-Ausgangswert und dem KHK-Risiko), randomisiert entweder Ezetimib 10 mg oder Placebo als Zusatz zur Atorvastatin-Monotherapie.

Von den Patienten, deren LDL-Cholesterin Ausgangswert nicht dem Zielwert entsprach (ca. 83 %), erreichten signifikant mehr Patienten unter gemeinsamer Gabe von Ezetimib und Atorvastatin ihren LDL-Cholesterin-Zielwert im Vergleich zu den Patienten unter gemeinsamer Gabe von Placebo und Atorvastatin (67 % vs. 19 %). Ezetimib senkte nach Zugabe zur Behandlung mit Atorvastatin die Spiegel von LDL-Cholesterin signifikant stärker als Placebo nach Zugabe zur Behandlung mit Atorvastatin (25 % vs. 4 %). Darüber hinaus senkte Ezetimib nach Zugabe zur Behandlung mit Atorvastatin die Spiegel von Gesamtcholesterin, Apolipoprotein B und Triglyzeriden signifikant im Vergleich zu Placebo nach Zugabe zur Behandlung mit Atorvastatin.

Im Rahmen einer kontrollierten, 12-wöchigen, zweiphasigen Studie erhielten 1.539 mit Atorvastatin 10 mg vorbehandelte Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und LDL-Cholesterinspiegeln zwischen 2,6 mmol/l und 4,1 mmol/l randomisiert Atorvastatin 20 mg, Rosuvastatin 10 mg oder Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/10 mg. Nach 6 Wochen Behandlungsdauer (Phase I) wechselten die Patienten unter Atorvastatin 20 mg, die einen LDL-Cholesterinspiegel von < 2,6 mmol/l nicht erreicht hatten, auf eine Behandlung mit entweder Atorvastatin 40 mg oder Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/20 mg über einen Zeitraum von 6 Wochen (Phase II). In analoger Weise wechselten die Patienten unter Rosuvastatin 10 mg auf entweder Rosuvastatin 20 mg oder Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/20 mg. Die Daten zur Senkung der LDL-Cholesterinspiegel sowie zu Vergleichen zwischen dem Ezetimib/Atorvastatin-Behandlungsarm und den anderen untersuchten Behandlungsarmen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5
Ansprechen von Hochrisiko-Patienten auf Ezetimib/Atorvastatin* mit LDL-Cholesterinspiegeln zwischen 2,6 mmol/l und 4,1 mmol/l und mit zu Beginn bestehender Vorbehandlung mit Atorvastatin 10 mg

Behandlung	**N**	**Prozentuale (%) Veränderung zum Ausgangswert†**					
		Gesamt-cholesterin	LDL-Cholesterin	Apolipo-protein B	Triglyzeride‡	HDL-Cholesterin	Non-HDL-Cholesterin
Phase I							
Wechsel von Atorvastatin 10 mg							
Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/10 mg	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
Atorvastatin 20 mg	480	-6,4§	-9,5§	-6,0¶	-3,9	-1,1	-8,1§
Rosuvastatin 10 mg	939	-7,7§	-13,0§	-6,9#	-1,1	+1,1	-10,6§
Phase II							
Wechsel von Atorvastatin 20 mg							
Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/20 mg	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Atorvastatin 40 mg	124	-3,8Þ	-6,9Þ	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8Þ
Wechsel von Rosuvastatin 10 mg							
Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/20 mg	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Rosuvastatin 20 mg	205	-4,5Þ	-7,5Þ	-4,1Þ	-3,2ß	+0,8	-6,4Þ

* Gemeinsame Gabe von Ezetimib und Atorvastatin äquivalent zu Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/10 mg oder Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/20 mg

† M-Schätzer (basierend auf der Methode von Huber; 95 % KI und p-Wert wurden von einem robusten Regressionsmodell hinsichtlich der Behandlung und dem Ausgangswert abgeleitet)

‡ Geometrische mittlere prozentuale Veränderungen der Triglyzeride zum Ausgangswert, welche auf der Grundlage einer Rücktransformation durch Potenzieren der modellbasierten Mittelwerte der kleinsten Fehlerquadrate berechnet und als (geometrisches Mittel -1) multipliziert mit 100 dargestellt wurden.

§ $p < 0,001$ vs. Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/10 mg

¶ $p < 0,01$ vs. Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/10 mg

# $p < 0,05$ vs. Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/10 mg

Þ $p < 0,001$ vs. Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/20 mg

ß $p < 0,05$ vs. Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/20 mg

Tabelle 5 enthält keine Daten, um die Wirkungen von Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/10 mg oder 10 mg/20 mg mit höheren Dosen als Atorvastatin 40 mg oder Rosuvastatin 20 mg zu vergleichen.

Im Rahmen der placebokontrollierten MIRACL-Studie (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol-Lowering) erhielten Patienten mit akutem Koronarsyndrom (Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris) randomisiert Atorvastatin 80 mg/Tag (n = 1.538) oder Placebo (n = 1.548). Die Behandlung wurde in der Akutphase nach Krankenhauseinweisung eingeleitet und dauerte 16 Wochen. Die Behandlung mit Atorvastatin 80 mg/Tag ergab eine Risikoreduktion von 16 % (p = 0,048) bezogen auf den kombinierten primären Endpunkt der Studie: Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Herzstillstand mit Wiederbelebung oder Angina pectoris mit Nachweis auf myokardiale Ischämie und Notwendigkeit stationärer Behandlung. Diese Risikoreduktion resultierte hauptsächlich aus der um 26 % gesenkten erneuten

Krankenhauseinweisung aufgrund von Angina pectoris mit Nachweis auf myokardiale Ischämie (p = 0,018).

Ezetimib/Atorvastatin enthält Atorvastatin. Im Rahmen der placebokontrollierten ASCOTT-LLA-Studie (Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm) wurde die Wirkung von Atorvastatin 10 mg im Hinblick auf tödliche und nicht-tödliche koronare Herzkrankheit bei 10.305 Patienten mit Bluthochdruck untersucht. Die Patienten waren 40-80 Jahre alt, hatten Gesamtcholesterinspiegel von ≤ 6,5 mmol/l und mindestens 3 kardiovaskuläre Risikofaktoren. Die Patienten wurden über einen mittleren Zeitraum von 3,3 Jahren nachverfolgt. Atorvastatin 10 mg senkte signifikant (p < 0,001) die folgenden relativen Risiken: tödliche KHK sowie nicht-tödlicher Myokardinfarkt um 36 % (absolute Risikoreduktion = 1,1 %); gesamte kardiovaskuläre Ereignisse und Revaskularisierungsmaßnahmen um 20 % (absolute Risikoreduktion = 1,9 %); gesamte koronare Ereignisse um 29 % (absolute Risikoreduktion = 1,4 %).

Im Rahmen der placebokontrollierten CARDS-Studie (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) wurde die Wirkung von Atorvastatin 10 mg im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen (KVE) bei 2.838 Patienten untersucht. Die Patienten waren 40-75 Jahre alt, hatten Typ-2-Diabetes und einen oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren und hatten Spiegel von LDL-Cholesterin ≤ 4,1 mmol/l und Triglyzeriden ≤ 6,8 mmol/l. Die Patienten wurden über einen mittleren Zeitraum von 3,9 Jahren nachverfolgt. Atorvastatin 10 mg senkte signifikant (p < 0,05) sowohl die Rate schwerer (major) kardiovaskulärer Ereignisse um 37 % (absolute Risikoreduktion = 3,2 %) als auch das Schlaganfallrisiko um 48 % (absolute Risikoreduktion = 1,3 %) sowie das Myokardinfarktrisiko um 42 % (absolute Risikoreduktion = 1,9 %).

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse
Im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Ezetimib/Simvastatin Studie wurden 18.144 Patienten untersucht, die innerhalb von 10 Tagen nach stationärer Einweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (entweder akuter Myokardinfarkt [MI] oder instabile Angina pectoris [UA]) in die Studie eingeschlossen wurden. Alle Patienten erhielten randomisiert 1:1 entweder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg (n = 9.067) oder Simvastatin 40 mg (n = 9.077) und wurden im Median über 6,0 Jahre nachbeobachtet.

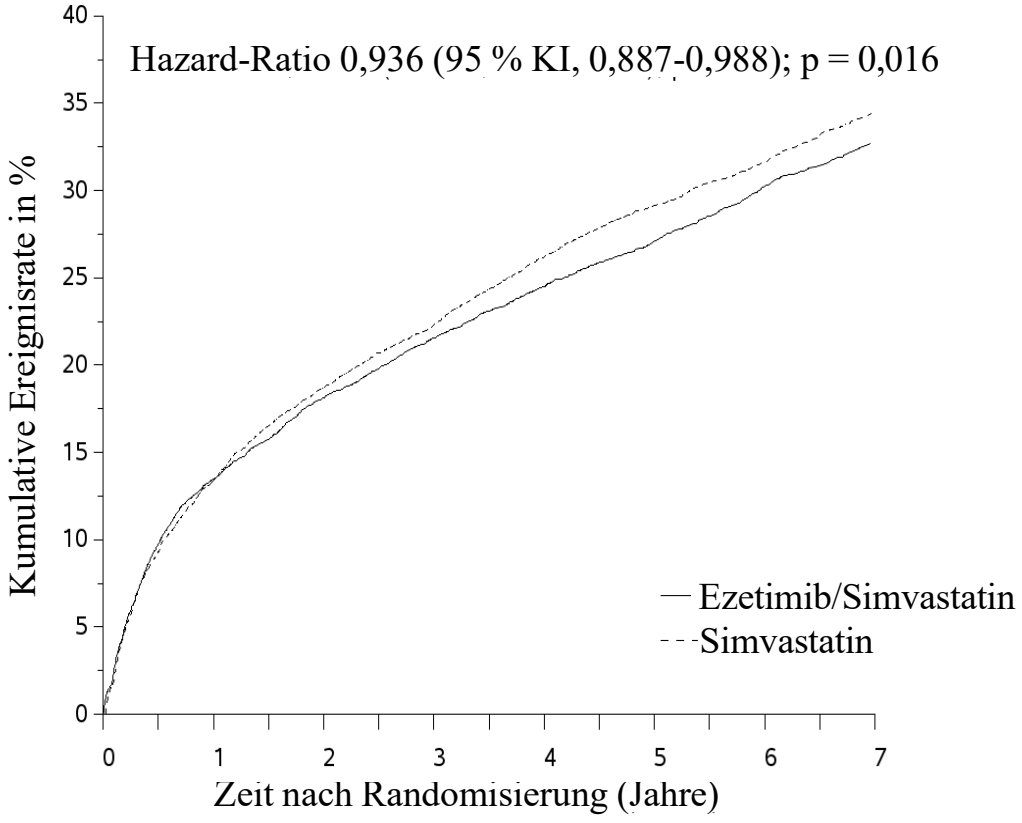
Die Patienten waren im Mittel 63,6 Jahre alt, 76 % waren Männer, 84 % waren kaukasischer Herkunft und 27 % waren Diabetiker. Der durchschnittliche LDL-Cholesterinwert zum Zeitpunkt des Studieneinschlussereignisses lag bei den Patienten unter lipidsenkender Vortherapie (n = 6.390) bei 80 mg/dl (2,1 mmol/l) und bei den Patienten ohne lipidsenkende Vortherapie (n = 11.594) bei 101 mg/dl (2,6 mmol/l). Vor der stationären Aufnahme aufgrund von akutem Koronarsyndrom (Studieneinschlussereignis) erhielten 34 % der Patienten eine Vortherapie mit einem Statin. Zum Untersuchungszeitpunkt nach einem Jahr lag der durchschnittliche LDL-Cholesterinwert unter fortlaufender Behandlung bei den Patienten in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe bei 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) und in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe bei 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l).

Der primäre Endpunkt war eine Kombination der Ereignisse kardiovaskulärer Tod, schwere (major) koronare Ereignisse (MCE; definiert als nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nachgewiesene instabile Angina pectoris mit erforderlicher stationärer Einweisung oder jegliche, mindestens 30 Tage nach Randomisierung erfolgte koronare Revaskularisierung) und nicht-tödlicher Schlaganfall. Die Studie zeigte, dass eine Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin hinsichtlich der Reduktion von Ereignissen des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, schweren (major) koronaren Ereignissen (MCE) sowie nicht-tödlichem Schlaganfall im Vergleich zu einer Behandlung mit Simvastatin allein einen zusätzlichen Nutzen aufweist (relative Risikoreduktion um 6,4 %, p = 0,016). Der primäre Endpunkt trat bei 2.572 von 9.067 Patienten (Kaplan-Meier[KM]-Ereignisrate nach 7 Jahren von 32,72 %) in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und bei 2.742 von 9.077 Patienten (Kaplan-Meier[KM]-Ereignisrate nach 7 Jahren von 34,67 %) in der Simvastatin-Monotherapie- Gruppe auf (siehe Abbildung 1 und Tabelle 6). Bei gemeinsamer Gabe von Ezetimib und Atorvastatin ist ein ähnlicher zusätzlicher Nutzen zu erwarten. Die Gesamtsterblichkeit war in dieser Hochrisikogruppe unverändert.

Insgesamt ergab sich ein Nutzen bei Betrachtung sämtlicher Schlaganfälle (unabhängig der Ursache), jedoch wurde ein geringer, nicht-signifikanter Anstieg hämorrhagischer Schlaganfälle in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie-Gruppe beobachtet. Das Risiko für hämorrhagischen Schlaganfall bei gemeinsamer Anwendung von Ezetimib mit einem stärker wirksamen Statin wurde im Rahmen von langfristigen Endpunktstudien nicht untersucht.

Die Wirkung der Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin entsprach in vielen Subgruppen im Allgemeinen den Gesamtergebnissen, einschließlich Geschlecht, Alter, ethnische Herkunft, Diabetes mellitus in der Vorgeschichte, Ausgangslipidwerte, vorhergehende Statintherapie, vorangegangener Schlaganfall und Bluthochdruck.

Abbildung 1
Effekt von Ezetimib/Simvastatin auf den primären kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, schweren (major) koronaren Ereignissen (MCE) sowie nicht-tödlichem Schlaganfall



Risikopatienten								
Ezetimib/Simvastatin	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatin	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Tabelle 6
Schwere (major) kardiovaskuläre Ereignisse nach Behandlungsgruppe bei allen randomisierten Patienten der IMPROVE-IT-Studie

Outcome	Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg* (n = 9.067)		Simvastatin 40 mg† (n = 9.077)		Hazard-Ratio (95 % KI)	p-Wert
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
Primärer kombinierter Wirksamkeitsendpunkt						
(Kardiovaskulärer Tod, schwere (major) koronare Ereignisse (MCE) und nicht-tödlicher Schlaganfall)	2.572	32,72 %	2.742	34,67 %	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Komponenten des primären kombinierten Endpunkts sowie ausgewählte Wirksamkeitsendpunkte (erstmaliges Auftreten eines jeweiligen Ereignisses zu jeglichem Zeitpunkt)						
Kardiovaskulärer Tod	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Schwere (major) koronare Ereignisse (MCE)						
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	945	12,77 %	1.083	14,41 %	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Instabile Angina pectoris mit erforderlicher stationärer Einweisung	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Koronare Revaskularisierung nach 30 Tagen	1.690	21,84 %	1.793	23,36 %	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Nicht-tödlicher Schlaganfall	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678; 0,949)	0,010

* 6 % wurden auf Ezetimib/Simvastatin 10 mg/80 mg hochtitriert
† 27 % wurden auf Simvastatin 80 mg hochtitriert
‡ Kaplan-Meier-Schätzung nach 7 Jahren

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)
Eine doppelblinde, randomisierte, 12-wöchige Studie wurde mit Patienten mit klinischer und/oder genotypischer Diagnose einer HoFH durchgeführt. Die Daten einer Subgruppe von Patienten (n = 36) wurden analysiert, die bereits Atorvastatin 40 mg vor Studienbeginn erhielten. Die Erhöhung der Atorvastatindosis von 40 mg auf 80 mg (n = 12) führte zu einer Senkung von LDL-Cholesterin um 2 % im Vergleich zur Ausgangssituation unter Atorvastatin 40 mg. Die gemeinsame Gabe von Ezetimib und Atorvastatin äquivalent zu Ezetimib/Atorvastatin (10 mg/40 mg und 10 mg/80 mg gepoolt, n = 24) führte zu einer Senkung von LDL-Cholesterin um 19 % im Vergleich zur Ausgangssituation unter Atorvastatin 40 mg. Die gemeinsame Gabe von Ezetimib und Atorvastatin äquivalent zu Ezetimib/Atorvastatin (10 mg/80 mg, n = 12) führte bei den Patienten zu einer Senkung von LDL-Cholesterin um 25 % im Vergleich zur Ausgangssituation unter Atorvastatin 40 mg.
Nach Abschluss der 12-wöchigen Studie wurden geeignete Patienten (n = 35), die vor Studienbeginn Atorvastatin 40 mg erhielten, mit Ezetimib/Atorvastatin 10 mg/40 mg über weitere 24 Wochen behandelt. Nach mindestens 4 Wochen Behandlungsdauer bestand die Möglichkeit, die Atorvastatindosis auf die Maximaldosis von 80 mg zu erhöhen. Ezetimib/Atorvastatin (10 mg/40 mg und 10 mg/80 mg gepoolt) führte nach Abschluss der 24 Monate zu einer Senkung von LDL-Cholesterin, welche konsistent mit den Ergebnissen der 12-wöchigen Studie war.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ezetimib/Atorvastatin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Hypercholesterinämie und gemischter Hyperlipidämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ezetimib/Atorvastatin kombiniert
Bioäquivalenz von Ezetimib/Atorvastatin zu der gemeinsamen Anwendung von vergleichbaren Dosen von Ezetimib- und Atorvastatin-Tabletten wurde nachgewiesen.

Resorption

Ezetimib/Atorvastatin kombiniert
Die Auswirkungen von fettreichen Mahlzeiten auf die Pharmakokinetik von Ezetimib und Atorvastatin bei der Gabe von Ezetimib/Atorvastatin sind vergleichbar zur Gabe als Monopräparate.

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 für Ezetimib-Glukuronid und nach 4-12 Stunden für Ezetimib erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ezetimib kann nicht bestimmt werden, da die Substanz in wässrigen Lösungen, welche zur Injektion geeignet sind, praktisch unlöslich ist.

Eine gemeinsame Nahrungsaufnahme (fettreiche oder fettfreie Mahlzeiten) hatte keinen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit von Ezetimib, wenn es in Form von 10 mg Tabletten eingenommen wurde.

Atorvastatin
Nach oraler Gabe wird Atorvastatin rasch resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird nach 1-2 Stunden erreicht. Das Ausmaß der Resorption steigt proportional zur Atorvastatindosis an. Nach oraler Gabe beträgt die relative Bioverfügbarkeit von Atorvastatin-Filmtabletten 95-99 % im Vergleich zu einer Lösung zum Einnehmen. Die absolute Bioverfügbarkeit von Atorvastatin beträgt ca. 12 % und die systemisch verfügbare hemmende Wirkung auf die HMG-CoA-Reduktase liegt bei ca. 30 %. Die niedrige systemische Verfügbarkeit wird der präsystemischen Elimination in der gastrointestinalen Mucosa und/oder dem hepatischen First-Pass-Effekt zugeschrieben.

Verteilung

Ezetimib
Ezetimib und Ezetimib-Glukuronid werden zu 99,7 % bzw. 88-92 % an humane Plasmaproteine gebunden.

Atorvastatin
Das Hauptverteilungsvolumen von Atorvastatin beträgt ca. 381 l. Atorvastatin wird zu ≥ 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 im Plasma nachgewiesenen wirkstoffbezogenen Hauptkomponenten, 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 mittels Cytochrom P450 3A4 zu ortho- und para-hydroxylierten Derivaten und verschiedenen Beta-Oxidationsprodukten metabolisiert. Neben anderen Stoffwechselwegen werden diese Stoffwechselprodukte durch Glukuronidierung weiter metabolisiert. Die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase durch die ortho- und para-hydroxylierten Metaboliten *in vitro* ist äquivalent zur Hemmung durch Atorvastatin. Annähernd 70 % der systemisch verfügbaren hemmenden Wirkung auf die HMG-CoA-Reduktase wird den aktiven Metaboliten zugeschrieben.

Elimination

Ezetimib

Nach oraler Gabe von 20 mg radioaktiv markiertem [^{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 verabreichten radioaktiven Dosis in den Fäzes und 11 % im Urin wiedergefunden. Nach 48 Stunden war keine Radioaktivität mehr im Plasma nachweisbar.

Atorvastatin
Atorvastatin wird nach hepatischer und/oder extrahepatischer Metabolisierung hauptsächlich über die Galle eliminiert. Der Wirkstoff unterliegt scheinbar nicht ausgeprägt einem enterohepatischen Kreislauf. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Atorvastatin aus dem Plasma beträgt beim Menschen ca. 14 Stunden. Die Halbwertszeit der Hemmaktivität auf die HMG-CoA-Reduktase liegt aufgrund des Beitrags der aktiven Metaboliten bei ca. 20-30 Stunden.

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 resistance protein 1) und BCRP (breast cancer resistance protein) identifiziert, wodurch die intestinale Resorption und biliäre Ausscheidung von Atorvastatin begrenzt sein könnten.

Kinder und Jugendliche

Ezetimib
Die Pharmakokinetik von Ezetimib ist bei Kindern ab 6 Jahren ähnlich wie bei Erwachsenen. Pharmakokinetische Daten für Kinder unter 6 Jahren liegen nicht vor. Klinische Erfahrungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen umfassen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder Sitosterinämie.

Atorvastatin
Im Rahmen einer 8-wöchigen Open-Label-Studie wurden Kinder und Jugendliche (Tanner-Stadium I, n = 15; Tanner-Stadium II, n = 24) im Alter von 6-17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und Ausgangswerten von LDL-Cholesterin von ≥ 4 mmol/l behandelt und erhielten einmal täglich entweder Atorvastatin 5 mg oder 10 mg als Kautablette bzw. 10 mg oder 20 mg als Filmtablette. Das Körpergewicht war die einzige signifikante Kovariable des Population-PK-Modells. Nach allometrischer Skalierung nach dem Körpergewicht schien die orale Clearance von Atorvastatin bei Kindern und Jugendlichen ähnlich zu sein wie die bei Erwachsenen. Über den gesamten Expositionsbereich von Atorvastatin und Ortho-Hydroxyatorvastatin wurde eine konsistente Abnahme von LDL-Cholesterin und Gesamtcholesterin beobachtet.

Ältere Patienten

Ezetimib
Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) 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
Die Plasmaspiegel von Atorvastatin und der aktiven Metaboliten sind bei älteren Probanden höher als bei jüngeren erwachsenen Probanden, wobei die Wirkung auf die Lipidspiegel vergleichbar ist mit den Beobachtungen bei jüngeren Patienten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Ezetimib
Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score 5 oder 6) war die AUC für Gesamt-Ezetimib ca. 1,7-mal größer als jene bei gesunden Probanden. In einer 14-tägigen Mehrfachdosisstudie (10 mg pro Tag) bei Patienten mit moderater Leberinsuffizienz (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 leichter Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da die Folgen einer erhöhten Exposition mit Ezetimib bei Patienten mit moderater oder mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score > 9) nicht bekannt sind, wird Ezetimib für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Atorvastatin
Die Plasmaspiegel von Atorvastatin und der aktiven Metaboliten sind bei Patienten mit chronischer, durch Alkohol bedingter Lebererkrankung (Child-Pugh B) deutlich erhöht (C_{max}: ca. 16fach; AUC: ca. 11fach).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Ezetimib
Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (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 12fach höhere Exposition mit Gesamt-Ezetimib.

Atorvastatin
Nierenerkrankungen haben keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen oder die Wirkung auf die Lipidspiegel von Atorvastatin und der aktiven Metaboliten.

Geschlecht

Ezetimib
Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei Frauen etwas höher (ca. 20 %) als bei Männern. Bei der Behandlung mit Ezetimib sind sowohl die Senkung von LDL-Cholesterin als auch das Sicherheitsprofil bei Männern und Frauen vergleichbar.

Atorvastatin
Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und der aktiven Metaboliten sind bei Frauen (Frauen: C_{max}: ca. 20 % höher; AUC: ca. 10 % niedriger) und Männern unterschiedlich. Diese Unterschiede sind klinisch nicht relevant und führen zu keinen klinisch signifikanten Unterschieden im Hinblick auf die Wirkung auf die Lipidspiegel zwischen Frauen und Männern.

SLCO1B1-Polymorphismus

Atorvastatin
Der OATP1B1-Transporter ist bei der hepatischen Aufnahme von allen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren einschließlich Atorvastatin beteiligt. Es besteht ein Risiko für eine erhöhte Exposition mit Atorvastatin bei Patienten mit SLCO1B1-Polymorphismus, welche zu einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Ein Polymorphismus im Gen, welches für den OATP1B1-Transporter kodiert (SLCO1B1 c.521CC), steht im Zusammenhang mit einer 2,4fach erhöhten Exposition mit Atorvastatin (AUC) im Vergleich zu Personen ohne diese Genotyp-Variante (c.521TT). Eine genetisch bedingte eingeschränkte hepatische Aufnahme von Atorvastatin ist bei diesen Patienten ebenfalls möglich. Mögliche Auswirkungen auf die Wirksamkeit sind nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ezetimib/Atorvastatin
In 3-monatigen Koadministrationsstudien mit Ezetimib und Atorvastatin an Ratten und Hunden wurden im Wesentlichen die toxischen Effekte beobachtet, die im Zusammenhang mit Statinen typisch sind. Die Statin-artigen histopathologischen Befunde waren auf die Leber beschränkt. Einige der toxischen Effekte waren ausgeprägter als diejenigen, die unter alleiniger Gabe von Statinen beobachtet wurden. Dies ist auf die pharmakokinetischen und/oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen der gemeinsamen Anwendung zurückzuführen.

Die gemeinsame Anwendung von Ezetimib und Atorvastatin bei trächtigen Ratten zeigte einen mit der Testsubstanz in Zusammenhang stehenden Anstieg der skeletalen Veränderung „verminderte Ossifikation der Sternebrae“ in der Ezetimib/Atorvastatin (1.000/108,6 mg/kg)-Hochdosisgruppe. Dies könnte mit dem beobachteten verringerten fötalen Körpergewicht zusammenhängen. Bei trächtigen Kaninchen war die beobachtete Inzidenz skeletaler Deformationen niedrig (fusionierte Sternebrae, kaudale Wirbelfusion und asymmetrische Veränderungen der Sternebrae).

In einer Reihe von *In-vivo*- und *In-vitro*-Assays zeigte Ezetimib allein oder zusammen mit Atorvastatin kein genotoxisches Potenzial.

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 oder 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
Bei vier *In-vitro*-Tests und einem *In-vivo*-Testsystem zeigte Atorvastatin kein mutagenes oder klastogenes Potenzial. Atorvastatin war in Ratten nicht karzinogen. Bei Mäusen kam es jedoch bei hohen Dosen (die zu einer 6- bis 11fach höheren $AUC_{0\text{-}24h}$ 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-Inhibitoren die embryonale oder fötale Entwicklung 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 Dosen von Atorvastatin 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 Muttermilch ähnlich. Ob Atorvastatin oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen, ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Ezetimib-Schicht
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Povidon K30
Natriumdocelsulfat (E487)
mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Atorvastatin-Schicht
Lactose-Monohydrat
mikrokristalline Cellulose
Calciumcarbonat
Croscarmellose-Natrium
Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.)
Polysorbat 80
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Titandioxid
Macrogol
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung

Packungen zu 10, 30, 90 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hennig Arzneimittel GmbH & Co. KG
Liebigstr. 1-2
65439 Floersheim am Main

8. ZULASSUNGSNUMMERN

7010394.00.00
7010395.00.00
7010396.00.00
7010397.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

07.10.2024

10. STAND DER INFORMATION

02/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig