

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atozet 10 mg/10 mg Filmtabletten
Atozet 10 mg/20 mg Filmtabletten
Atozet 10 mg/40 mg Filmtabletten
Atozet 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-Kalzium Trihydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 10 mg/10 mg Filmtablette enthält 153 mg Lactose.
Jede 10 mg/20 mg Filmtablette enthält 179 mg Lactose.
Jede 10 mg/40 mg Filmtablette enthält 230 mg Lactose.
Jede 10 mg/80 mg Filmtablette enthält 334 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

10 mg/10 mg Filmtablette: Kapselförmige, bikonvexe, weiße bis gebrochen weiße Filmtablette, 12,74 mm x 5,10 mm groß, mit der Aufschrift „257“ auf einer Seite.
10 mg/20 mg Filmtablette: Kapselförmige, bikonvexe, weiße bis gebrochen weiße Filmtablette, 14,48 mm x 5,79 mm groß, mit der Aufschrift „333“ auf einer Seite.
10 mg/40 mg Filmtablette: Kapselförmige, bikonvexe, weiße bis gebrochen weiße Filmtablette, 16,38 mm x 6,27 mm groß, mit der Aufschrift „337“ auf einer Seite.
10 mg/80 mg Filmtablette: Kapselförmige, bikonvexe, weiße bis gebrochen weiße Filmtablette, 19,05 mm x 7,94 mm groß, mit der Aufschrift „357“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

Atozet ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1), bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig davon, ob eine Vorbehandlung mit einem Statin stattfand.

Hypercholesterinämie

Atozet ist begleitend zu einer Diät bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie angezeigt, 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)

Atozet ist begleitend zu einer Diät bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt. 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 Herzerkrankung (mit akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte)

Der Patient sollte eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten, die auch während der Therapie mit Atozet fortzusetzen ist.

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

Die Dosierung von Atozet sollte individuell, basierend auf der bekannten Wirksamkeit der verschiedenen Stärken von Atozet (siehe Abschnitt 5.1, Tabelle 4) sowie dem Ansprechen auf die derzeitige cholesterinsenkende Therapie, gewählt werden. Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

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

Gemeinsame Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die Einnahme von Atozet sollte mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Anwendung eines Gallensäure bindenden Arzneimittels erfolgen.

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Atozet bei Kindern ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Atozet sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Atozet 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).

Art der Anwendung

Atozet wird oral eingenommen. Atozet 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.

Atozet ist während der Schwangerschaft und Stillzeit, sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

Atozet ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder bei ungeklärter, anhaltender Erhöhung der Serum-Transaminasen auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes, kontraindiziert.

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

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 Ezetimib-Monotherapie sowie sehr selten nach gleichzeitiger Gabe von Ezetimib mit anderen Arzneimitteln, die für ein erhöhtes Rhabdomyolyserisiko bekannt sind, berichtet.

Atozet enthält 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 tödlichen Erkrankung, die durch eine deutliche Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK) (> das Zehnfache des oberen Normwertes), Myoglobinnämie und Myoglobininurie gekennzeichnet ist und zum Nierenversagen führen kann.

Vor Beginn der Therapie

Atozet sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse verordnet werden. In folgenden Situationen ist eine Bestimmung der CPK vor Behandlungsbeginn durchzuführen:

- 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 hohem Alkoholkonsum,
- ältere Patienten (> 70 Jahre); die Notwendigkeit einer solchen Untersuchung sollte, abhängig davon ob sonstige Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse vorliegen, erwogen 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 wird eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der Behandlung und eine engmaschige klinische Überwachung der betroffenen Patienten empfohlen.

Sind die Ausgangswerte der CPK signifikant erhöht (über dem 5-fachen 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. Sind die Ausgangswerte der CPK signifikant erhöht (über dem 5-fachen des oberen Normwertes), ist die Messung nach 5-7 Tagen zu wiederholen, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Während der Behandlung

- Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, Muskelschmerzen, -krämpfe und -schwäche unverzüglich zu melden, besonders wenn diese mit Unwohlsein und Fieber einhergehen oder falls Anzeichen und Symptome muskulärer Nebenwirkungen nach dem Absetzen von Atozet fortbestehen.
- Treten solche Symptome während der Behandlung mit Atozet auf, sollten die CPK-Werte der Patienten bestimmt werden. Sind die CPK-Werte signifikant erhöht (über dem 5-fachen 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 nicht auf das 5-fache des oberen Normwertes angestiegen sind.
- Sofern die Symptome abklingen und die CPK-Werte sich normalisieren, kann erneut eine Behandlung mit Atozet oder mit einem alternativen statinhaltigen Produkt in der jeweils niedrigsten Dosis und bei engmaschiger Überwachung, in Betracht gezogen werden.
- Die Behandlung mit Atozet ist abzubrechen, 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 Atozet enthaltenen Wirkstoffs Atorvastatin, ist das Rhabdomyolyserisiko erhöht, wenn Atozet zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln eingenommen wird, 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 gleichzeitiger Anwendung von 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 gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Atozet 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 Atozet empfohlen. Im Fall von potenten CYP3A4-Inhibitoren sollte außerdem eine niedrigere Anfangsdosis von Atozet in Betracht gezogen, und die Patienten angemessen klinisch überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Atorvastatin darf nicht gleichzeitig mit systemisch verabreichter Fusidinsäure angewendet werden, auch nicht innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung einer Therapie mit Fusidinsäure. Wird die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als notwendig erachtet, muss die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abgesetzt werden. Es wurde über Fälle von Rhabdomyolyse (einige davon mit tödlichem Ausgang) bei Patienten berichtet, die Fusidinsäure und Statine in Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten müssen informiert werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit auftreten.

Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure wieder aufgenommen werden. Sofern in Ausnahmefällen eine längerdauernde systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig ist (z.B. zur Behandlung von schweren Infektionen), sollte die Notwendigkeit einer gleichzeitigen Gabe von

Atozet und Fusidinsäure nur im Einzelfall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Daptomycin

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

Myasthenia gravis und okuläre Myasthenie

In wenigen Fällen wurde berichtet, dass Statine eine Myasthenia gravis oder eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Myasthenia gravis oder okulärer Myasthenie auslösen (siehe Abschnitt 4.8). Atozet sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

Leberenzyme

In kontrollierten klinischen Studien zur Koadministration wurden bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit Atorvastatin erhielten, Erhöhungen der Transaminasenwerte ($\geq$ dem 3-fachen des oberen Normwertes) in Folge beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Leberfunktionstests sollten vor dem Beginn der Behandlung mit Atozet 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 3-fache des oberen Normwertes andauern, wird eine Dosisreduktion oder das Absetzen von Atozet empfohlen.

Atozet ist mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die Alkohol in erheblichen Mengen 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 Atozet nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Fibrate

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Ezetimib zusammen mit Fibraten sind nicht erwiesen. Deshalb wird eine gleichzeitige Anwendung von Atozet und Fibraten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Ciclosporin

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

Antikoagulanzen

Bei Koadministration von Atozet 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 (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels [SPARCL])

Im Rahmen einer post-hoc Analyse verschiedener Schlaganfallssubtypen 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 Studienbeginn bereits einen hämorrhagischen Schlaganfall oder einen lakunären Infarkt hatten. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von 80 mg Atorvastatin bei Patienten mit vorausgegangenem hämorrhagischem Schlaganfall oder lakunärem 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 ungewöhnliche Fälle einer interstitiellen Lungenkrankheit berichtet, insbesondere bei einer Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.8). Bestehende Anzeichen können Dyspnoe, unproduktiver Husten und Verschlechterung des Allgemeinzustands (Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. Falls bei einem Patienten der Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung besteht, ist die Statintherapie abbrechen.

Diabetes mellitus

Es liegen Hinweise vor, dass Arzneimittel aus der Klasse der Statine den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei einigen Patienten, mit hohem Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes, Hyperglykämien verursachen, die eine gängige Diabetesbehandlung erfordert. Die Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine überwiegt jedoch dieses Risiko und dies sollte daher kein Grund für den Abbruch einer Statin-Behandlung sein. Risikopatienten (Nüchtern-Glucose von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sind entsprechend der nationalen Richtlinien sowohl klinisch als auch biochemisch zu überwachen.

Sonstige Bestandteile

Atozet enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Atozet 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

Mehrere Mechanismen können zu potenziellen Wechselwirkungen mit HMG Co-A Reduktase Inhibitoren beitragen. Arzneimittel oder pflanzliche Präparate, die bestimmte Enzyme (z.B. CYP3A4) und/oder Transportermechanismen (z.B. OATP1B) hemmen, können die Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen und 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 aller 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 Atozet zusammen mit anderen Arzneimitteln erhöht werden, die potenziell eine Myopathie verursachen können, wie z. B. Fibrate und Ezetimib (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Atozet

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Atozet

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 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 Atozet mit 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 von Gesamt-Ezetimib um das 3,4fache vergrößert (Bereich von 2,3- bis 7,9fach), verglichen mit einer gesunden Kontrollpopulation aus einer anderen Studie (n = 17), die Ezetimib alleine erhielt. In einer weiteren Studie wies ein Patient nach einer Nierentransplantation mit schwerer Niereninsuffizienz, der Ciclosporin und zahlreiche andere Arzneimittel erhielt, eine um das 12fach erhöhte Gesamt-Ezetimib-Exposition auf, im Vergleich zu den anderen Kontrollpersonen, die Ezetimib alleine einnahmen. In einer zweiphasigen Crossover-Studie mit 12 gesunden Probanden führte die tägliche Gabe von 20 mg Ezetimib über 8 Tage und die Gabe einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin am 7. Tag im Mittel zu einer Vergrößerung der AUC von Ciclosporin um 15 % (Bereich: Verkleinerung um 10 % bis Vergrößerung um 51 %), verglichen mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin allein.

Es stehen keine Daten aus kontrollierten Studien über die Veränderung der Ciclosporin-Exposition durch die gemeinsame Anwendung mit Ezetimib bei Patienten nach einer Nierentransplantation zur Verfügung.

Eine Behandlung mit Atozet sollte während einer Therapie mit Ciclosporin mit Vorsicht begonnen werden. Bei Patienten, die Atozet und Ciclosporin erhalten, sollten die Ciclosporinspiegel überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fibrate: Die gleichzeitige 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 Atozet 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 gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, einige 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 dieser Arzneimittel und Atozet nicht vermieden werden kann, sollten niedrigere Anfangs- und Maximaldosen von Atozet in Betracht gezogen und die Patienten klinisch angemessen 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 Atozet zu einer erhöhten Exposition an Atorvastatin führen kann. Deshalb sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren eine niedrigere Maximaldosis von Atozet 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 – „Breast Cancer Resistant Protein“) - Inhibitoren: Die gemeinsame Anwendung von Atozet 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 Atozet 10 mg/20 mg bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel mit den Wirkstoffen Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

CYP3A4-Induktoren: Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin und CYP3A4-Induktoren (z. B. Efavirenz, Rifampicin, Johanniskraut) kann zu schwankenden (variablen) Reduktionen der Plasmaspiegel von Atorvastatin führen. Aufgrund des dualen Wechselwirkungsmechanismus von Rifampicin (CYP3A4 Induktion und Inhibition des hepatozytischen Aufnahmetransporters OTAP1B1) wird die simultane (zeitgleiche) Anwendung von Atozet und Rifampicin empfohlen, da eine verzögerte (spätere) Einnahme 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 (z. B. Ciclosporin) können die systemische Exposition von Atorvastatin erhöhen (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 Atozet und eine klinische Überwachung hinsichtlich der Wirksamkeit empfohlen (siehe Tabelle 1).

Gemfibrozil/Fibrate: 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 Fibraten und 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 und Atorvastatin ein erhöhtes Risiko für derartige Nebenwirkungen bestehen. Eine angemessene klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.

Colestipol: Bei der gleichzeitigen Anwendung von Colestipol und 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 Gabe von systemisch verabreichter Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Der dieser Wechselwirkung zugrunde liegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch, pharmakokinetisch oder sowohl als auch bedingt) ist noch nicht bekannt. Es gab Fälle von Rhabdomyolyse (einge davon mit tödlichem Ausgang) bei Patienten, die die Kombination erhalten haben.

Wird die systemische Gabe von Fusidinsäure als notwendig erachtet, ist die Behandlung mit Atorvastatin während der gesamten Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure abzusetzen. **Siehe auch Abschnitt 4.4.**

Colchicin: Es wurden keine Interaktionsstudien mit Atorvastatin und Colchicin durchgeführt. Da Fälle von Myopathie bei gemeinsamer Anwendung von Atorvastatin und Colchicin berichtet wurden, sollten Atorvastatin und Colchicin nur mit Vorsicht zusammen verschrieben werden.

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

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

Wirkungen von Atozet auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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.

Antikoagulanzen: 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 einer Warfarin- oder Fluindion-Therapie berichtet, die zusätzlich Ezetimib erhielten. Bei zusätzlicher Gabe von Atozet zu Warfarin, zu einem anderen Antikoagulans vom Cumarin-Typ oder zu Fluindion ist die International Normalized Ratio (INR) entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Atorvastatin

Digoxin: Bei gleichzeitiger 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 gleichzeitige 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 gleichzeitige tägliche Gabe von 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 Antikoagulanzen berichtet wurde, sollte bei Patienten unter Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ die Prothrombinzeit vor Behandlungsbeginn und, entsprechend häufig, in der frühen Therapiephase mit Atozet 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 Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ empfohlenen Zeitabständen gemessen werden. Sofern die Dosis von Atozet geändert, oder die Behandlung

abgebrochen wird, sollte erneut in gleicher Weise verfahren werden. Bei Patienten, die keine Antikoagulanzen 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		Atozet
	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	↑ 9,4-fach	Bei notwendiger gemeinsamer Gabe mit Atozet, ist eine Tageshöchstosis von Atozet 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	↑ 8,7-fach	
Lopinavir 400 mg 2-mal täglich/ Ritonavir 100 mg 2-mal täglich, 14 Tage	20 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 5,9-fach	Bei notwendiger gemeinsamer Gabe mit Atozet wird eine niedrigere Erhaltungsdosis von Atozet empfohlen. Bei Dosen von Atozet 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	↑ 4,4-fach	
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	↑ 3,9-fach	Bei notwendiger gemeinsamer Gabe mit Atozet wird eine niedrigere Erhaltungsdosis von Atozet empfohlen. Bei Dosen von Atozet 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	↑ 3,3-fach	
Itraconazol 200 mg einmal täglich, 4 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 3,3-fach	
Fosamprenavir 700 mg 2-mal täglich/ Ritonavir 100 mg 2-mal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 2,5-fach	
Fosamprenavir 1400 mg 2-mal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 2,3-fach	
Nelfinavir 1250 mg 2-mal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 28 Tage	↑ 1,7-fach [^]	Keine besondere Empfehlung.
Grapefruitsaft 240 ml einmal täglich*	40 mg als Einmalgabe	↑ 37 %	Der Genuss von größeren Mengen Grapefruitsaft bei gleichzeitiger Einnahme von Atozet wird nicht empfohlen.
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 % [^]	Eine reduzierte 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.
Antacida 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 gleichzeitige Gabe von Atozet und 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 dreimal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 2,3-fach	Eine reduzierte Anfangsdosis und die klinische Überwachung der Patienten werden empfohlen. Während der gemeinsamen Anwendung mit Boceprevir, ist eine Tageshöchstdosis von Atozet 10 mg/20 mg nicht zu überschreiten.
Elbasvir 50 mg einmal täglich/Grazoprevir 200 mg einmal täglich, 13 Tage	10 mg als Einmalgabe	↑ 1,94-fach	Bei gemeinsamer Anwendung mit Präparaten, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, sollte die Atorvastatin-Dosis eine Tagesdosis von 20 mg nicht überschreiten.
Glecaprevir 400 mg einmal täglich/Pibrentasvir 120 mg einmal täglich, 7 Tage	10 mg einmal täglich für 7 Tage	↑ 8,3-fach	Eine gemeinsame Anwendung mit Präparaten, die Glecaprevir oder Pibrentasvir enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

& Daten, die als x-fache Veränderung angegeben sind, beziehen sich auf ein einfaches Verhältnis aus gemeinsamer Anwendung und alleiniger Anwendung von Atorvastatin (d. h. 1-Fach = 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 240 ml Glas 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) erhöhte 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

Da Atherosklerose eine chronische Erkrankung ist, sollte eine Unterbrechung der lipidsenkenden Therapie während der Schwangerschaft normalerweise nur eine geringe Auswirkung auf das mit einer primären Hypercholesterinämie verbundene Langzeitrisiko haben.

Atozet

Atozet ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Atozet bei Schwangeren vor. Atozet soll daher nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten, schwanger zu sein. Die Behandlung mit Atozet soll für die Dauer der Schwangerschaft unterbrochen werden, oder, solange bis eine Schwangerschaft definitiv ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige 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 erniedrigten 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 wurde nicht gezeigt. Es wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit Atorvastatin bei Schwangeren durchgeführt. Selten wurde über angeborene Fehlbildungen nach intrauteriner Exposition gegenüber HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren berichtet. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die

Behandlung der Mutter mit Atorvastatin kann den fetalen Mevalonatspiegel, der eine Vorstufe der Cholesterinbiosynthese darstellt, senken.

Ezetimib

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ezetimib bei Schwangeren vor. In Tierstudien zur Anwendung von Ezetimib als Monotherapie wurden keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen auf die Schwangerschaft, die embryofötale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Atozet ist während der Stillzeit kontraindiziert. Aufgrund von möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen, sollten Frauen die Atozet 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 Atozet in die humane Muttermilch übergehen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität mit Atozet 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

Atozet 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 von Atozet (oder die zu Atozet äquivalente gemeinsame Anwendung von Ezetimib und Atorvastatin) wurde in mehr als 2.400 Patienten in 7 klinischen Studien untersucht.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Atozet (oder bei gleichzeitiger Anwendung von Ezetimib und Atorvastatin äquivalent zu Atozet), Ezetimib oder Atorvastatin beobachtet oder nach Markteinführung mit Atozet, Ezetimib oder Atorvastatin berichtet wurden, sind in Tabelle 3 aufgeführt. Diese Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und nach Häufigkeit dargestellt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$) und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3
Nebenwirkungen

Systemorganklasse Häufigkeit	Nebenwirkung
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; anorektische Störungen; Hyperglykämie; Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Depression; Schlaflosigkeit; Schlafstörungen
Nicht bekannt	Alpträume
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Schwindelgefühl; Störung der Geschmacks-wahrnehmung; Kopfschmerzen; Parästhesie
Nicht bekannt	Hypoästhesie; 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
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Dyspnoe
Nicht bekannt	Husten; Kehlkopfschmerzen; Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Diarrhö
Gelegentlich	Abdominale Beschwerden; aufgetriebener Bauch; Schmerzen im Abdomen; 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 Unterhautzellgewebes	
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)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
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 im Bereich der Gelenke; Myositis, Lupus-ähnliches Syndrom; immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (Immune-Mediated Necrotizing Myopathy, IMNM) (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; anormaler Leberfunktionstest; 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 $\geq$ dem Dreifachen des oberen Normwertes in Folge) 0,6 % unter Atozet. Diese Erhöhungen waren im Allgemeinen asymptomatisch, standen nicht im Zusammenhang mit einer Cholestase und kehrten spontan oder nach Absetzen der Therapie auf den Ausgangswert zurück (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- sexuelle Dysfunktion
- in Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4)
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit wird davon abhängen, ob Risikofaktoren vorliegen (Nüchtern-Glucose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie in der Anamnese) oder nicht.

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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, ÖSTERREICH Fax: +43 (0) 50 555 36207 <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Atozet

Im Fall einer Überdosierung sind symptomatische und unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Leberfunktionstests sind durchzuführen und die CPK-Serumspiegel sind zu überwachen.

Ezetimib

In klinischen Studien wurde die Gabe von 50 mg Ezetimib/Tag bei 15 gesunden Probanden über 14 Tage, bzw. 40 mg/Tag bei 18 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie über 56 Tage im Allgemeinen gut vertragen. Einige Fälle von Überdosierung wurden gemeldet, wobei die meisten nicht mit unerwünschten Ereignissen einhergingen. Die gemeldeten unerwünschten Ereignisse 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, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10BA05

Atozet (Ezetimib/Atorvastatin) ist ein lipidsenkendes Arzneimittel, das selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmt und die endogene Cholesterinsynthese reduziert.

Wirkmechanismus

Atozet

Das Cholesterin im Plasma stammt aus der intestinalen Resorption und der endogenen Synthese. Atozet enthält Ezetimib und Atorvastatin, zwei lipidsenkende Wirkstoffe mit komplementären Wirkmechanismen. Atozet senkt erhöhte Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, Triglyzeriden, non-HDL-Cholesterin und erhöht den HDL-Cholesterinwert 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 Klassen von cholesterinsenkenden Stoffen (z. B. Statinen, Gallensäure bindenden Wirkstoffen [Harze], Fibraten und Phytosterinen). Der molekulare Angriffspunkt von Ezetimib ist das für den Sterol-Transport verantwortliche Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1), das für die intestinale Aufnahme von Cholesterin und der Phytosterine 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 2-wöchigen klinischen Studie mit 18 Patienten mit Hypercholesterinämie hemmte Ezetimib, im Vergleich zu Placebo, die intestinale Cholesterinresorption um ca. 54 %.

Es wurde eine Reihe von präklinischen Studien durchgeführt, um die Selektivität von Ezetimib zur Hemmung der Cholesterinresorption zu bestimmen. Ezetimib hemmte die Resorption von radioaktiv markiertem [¹⁴C] 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 Atozet zu einer signifikanten Reduktion der Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B und Triglyzeriden und einer Erhöhung von HDL-Cholesterin bei Patienten mit Hypercholesterinämie.

Primäre Hypercholesterinämie

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

Patienten, die sämtliche Dosierungen von Atozet erhielten, wurden mit den Patienten, die sämtliche Dosierungen von Atorvastatin erhielten, verglichen. Atozet senkte die Spiegel von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, Triglyzeride 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 Atozet
(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 Atozet)	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Gepoolte Daten (alle Dosen von Atorvastatin)	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Ezetimib 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Plazebo	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
Atozet 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 gepoolte Dosen von Atozet (10 mg/10 mg bis 10 mg/80 mg) senkten 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 Versus Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia) wurden 184 Patienten mit moderatem Risiko einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und LDL-Cholesterinspiegeln zwischen $\geq 2,6$ mmol/l und $\leq 4,1$ 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 Atozet 10 mg/20 mg) oder Atorvastatin 40 mg über einen Zeitraum von 6 Wochen.

Atozet 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 Ergebnisse hinsichtlich HDL-Cholesterin und Triglyzeriden unterschieden sich nicht signifikant in den beiden Behandlungsarmen. Des Weiteren erreichten signifikant mehr Patienten unter Atozet 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

kardiovaskulärem Risiko und LDL-Cholesterinspiegeln zwischen $\geq 1,8$ mmol/l und $\leq 4,1$ 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 Atozet 10 mg/40 mg) oder Atorvastatin 80 mg über einen Zeitraum von 6 Wochen.

Atozet 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 %), Triglyzeride (-12 % vs. -6 %) und non-HDL-Cholesterin (-23 % vs. -9 %). Die Ergebnisse hinsichtlich HDL-Cholesterin unterschieden sich nicht signifikant in den beiden Behandlungsarmen. Darüber hinaus erreichten signifikant mehr Patienten unter Atozet 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 plazebokontrollierten, 8-wöchigen Studie erhielten 308 Patienten mit Hypercholesterinämie, die bereits mit Atorvastatin behandelt wurden, aber nicht den LDL-Cholesterin NCEP Zielwert erreicht hatten (LDL-Cholesterin Zielwert basierend auf dem LDL-Cholesterin Ausgangswert und dem KHK-Risiko), randomisiert entweder Ezetimib 10 mg oder Plazebo 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-C Zielwert im Vergleich zu den Patienten unter gemeinsamer Gabe von Plazebo und Atorvastatin (67 % vs. 19 %). Ezetimib senkte nach Zugabe zur Behandlung mit Atorvastatin die Spiegel von LDL-Cholesterin signifikant stärker als Plazebo 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 Plazebo 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 Atozet 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 Atozet 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 Atozet 10 mg/20 mg. Die Daten zur Senkung der LDC-Cholesterinspiegel sowie zu Vergleichen zwischen dem Atozet Behandlungsarm und den anderen untersuchten Behandlungsarmen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5
Ansprechen von Hochrisiko-Patienten auf Atozet* 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							
Atozet							
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							
Atozet							
10 mg/20 mg	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Atorvastatin 40 mg	124	-3,8 ^b	-6,9 ^b	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 ^b
Wechsel von							
Rosuvastatin 10 mg							
Atozet							
10 mg/20 mg	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Rosuvastatin 20 mg	205	-4,5 ^b	-7,5 ^b	-4,1 ^b	-3,2 ^B	+0,8	-6,4 ^b

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

¶ p < 0,01 vs. Atozet 10 mg/10 mg

p < 0,05 vs. Atozet 10 mg/10 mg

^b p < 0,001 vs. Atozet 10 mg/20 mg

^B p < 0,05 vs. Atozet 10 mg/20 mg

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

Im Rahmen der plazebokontrollierten MIRACL-Studie (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) erhielten Patienten mit akutem Koronarsyndrom (Non-Q-Wave-Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris) randomisiert Atorvastatin 80 mg/Tag (n = 1.538) oder Plazebo (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 Hinweis auf myokardiale Ischämie und Notwendigkeit stationärer Behandlung. Diese Risikoreduktion resultierte hauptsächlich aus der um 26 % gesenkten erneuten Krankenhauseinweisung aufgrund von Angina pectoris mit Hinweis auf myokardiale Ischämie (p = 0,018).

Atozet enthält Atorvastatin. Im Rahmen der plazebokontrollierten 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 $\leq 6,5$ 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 plazebokontrollierten 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 $\leq 4,1$ mmol/l und Triglyzeriden $\leq 6,8$ 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 ihrer stationären Einweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (ACS; entweder akuter Myokardinfarkt [MI] oder instabile Angina pectoris [AP]) in die Studie eingeschlossen wurden. Alle Patienten erhielten randomisiert 1:1 entweder Ezetimib/Simvastatin 10/40 mg ($n = 9.067$) oder Simvastatin 40 mg ($n = 9.077$) und wurden im Median über 6,0 Jahre nachbeobachtet.

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 63,6 Jahre; 76 % waren Männer, 84 % waren kaukasischer Abstammung und 27 % waren Diabetiker. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlussereignisses lag der durchschnittliche LDL-Cholesterinwert bei Patienten unter lipidsenkender Vortherapie ($n = 6.390$) bei 80 mg/dl (2,1 mmol/l) und 101 mg/dl (2,6 mmol/l) bei Patienten ohne lipidsenkender Vortherapie ($n = 11.594$). Vor der stationären Aufnahme aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (Studieneinschlussereignis) erhielten 34% der Patienten eine Vortherapie mit einem Statin. Nach einem Jahr lag der durchschnittliche LDL-Cholesterinwert bei Patienten unter fortlaufender Behandlung 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, schwerwiegende koronare Ereignisse (MCE; definiert als nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nachgewiesene instabile Angina pectoris mit erforderlicher stationärer Einweisung oder jegliche Art von koronarer Revaskularisierung, die mindestens 30 Tage nach Randomisierung erfolgte) und nicht-tödlicher Schlaganfall. Die Studie zeigte, dass die Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin hinsichtlich der Reduktion von Ereignissen des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, schwerwiegenden koronaren Ereignissen (MCE) sowie nicht-tödlichem Schlaganfall im Vergleich zu einer Behandlung mit Simvastatin allein einen zusätzlichen Nutzen aufweist (Reduktion des relativen Risikos 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 (KM Ereignisrate nach 7 Jahren von 34,67%) in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe auf (siehe Abbildung 1 und Tabelle 6). Bei gleichzeitiger Gabe von Ezetimib und Atorvastatin ist ein ähnlicher Nutzen zu erwarten. Die Gesamtsterblichkeit war in dieser Hochrisikogruppe unverändert.

Insgesamt ergab sich ein Nutzen bei Betrachtung sämtlicher Schlaganfälle (unabhängig von 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 stärker wirksamen Statinen wurde im Rahmen von langfristigen Endpunktstudien nicht untersucht.

Der Behandlungseffekt von 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, schwerwiegenden koronaren Ereignissen sowie nicht-tödlichem Schlaganfall

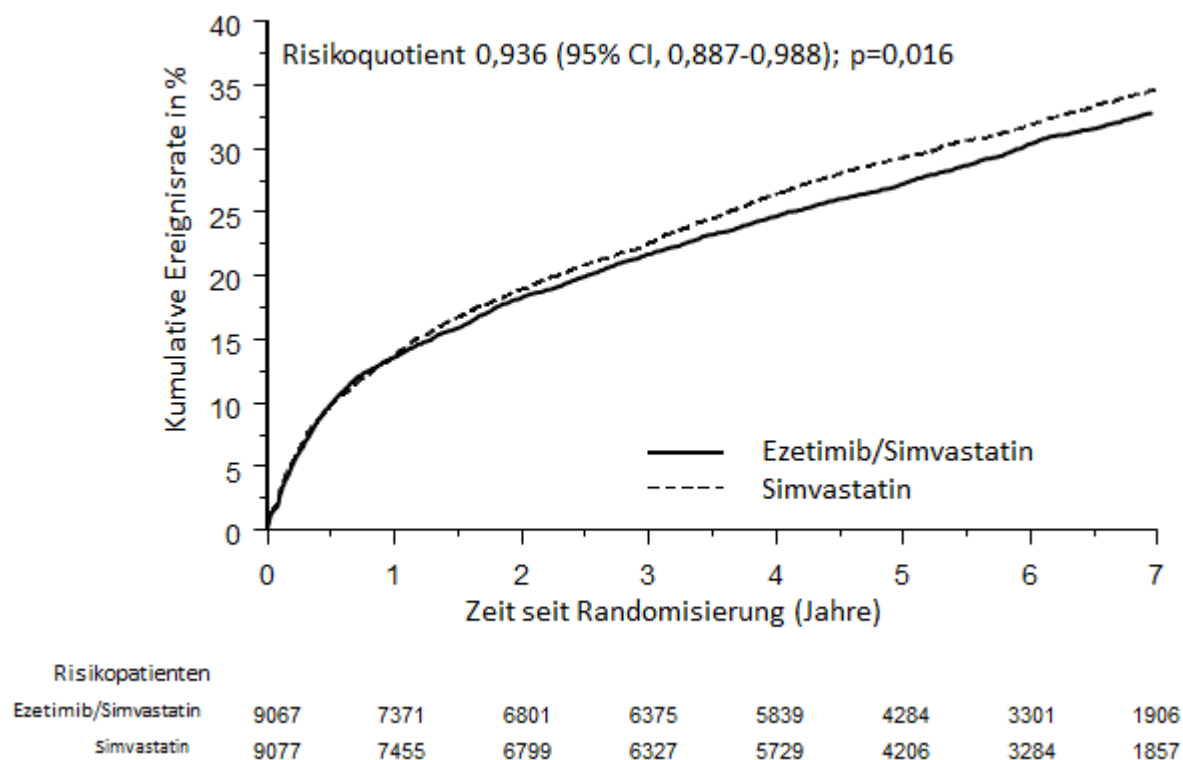


Tabelle 6
Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse nach Behandlungsgruppe bei allen randomisierten Patienten der IMPROVE-IT-Studie

Ergebnis	Ezetimib/Simvastatin 10/40 mg* (N=9067)		Simvastatin 40 mg† (N=9077)		Risikoquotient (95% CI)	p-Wert
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
Primärer kombinierter Wirksamkeitsendpunkt						
(kardiovaskulärer Tod, schwerwiegende 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 und 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

Schwerwiegendes koronares Ereignis:						
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	945	12,77%	1.083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
instabile Angina 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 10/80 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 bei 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 erhalten hatten. 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 Atozet (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 Atozet (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 Atozet 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. Atozet (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 Atozet 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

Atozet

Bioäquivalenz von Atozet zu der gemeinsamen Anwendung von vergleichbaren Dosen von Ezetimib und Atorvastatin Tabletten wurde nachgewiesen.

Resorption

Atozet

Die Auswirkungen von fettreichen Mahlzeiten auf die Pharmakokinetik von Ezetimib und Atorvastatin bei der Gabe von Atozet 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 (Mahlzeiten mit hohem Fettgehalt 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 hauptsächlich im Plasma nachgewiesenen Substanzen, wobei Ezetimib ca. 10-20 % und Ezetimib-Glukuronid ca. 80-90 % der Gesamtkonzentration 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 einer radioaktiv markierten 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 verabreichten radioaktiven Dosis im 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 ≥ 6 Jahre ähnlich wie bei Erwachsenen. Pharmakokinetische Daten für Kinder unter 6 Jahren liegen nicht vor. Klinische Erfahrungen bei Kindern und Erwachsenen 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-C und Gesamtcholesterin beobachtet.

Ältere Patienten

Ezetimib

Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei älteren Patienten (≥ 65 Jahren) etwa doppelt so hoch wie bei jüngeren Patienten (18-45 Jahre). Die Senkung des LDL-Cholesterinwerts 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. 16-fach; AUC: ca. 11-fach).

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 m²) 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

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. Unter Therapie 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 Metabolite 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 2,4-fachen erhöhten Exposition mit Atorvastatin (AUC) im Vergleich zu Personen ohne dieser 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

Atozet

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 erniedrigten 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 ($\geq 0,03$ mg/kg/Tag) die Cholesterinkonzentration in der Galle (Gallenblase) um das 2,5- bis 3,5-Fache erhöht. In einer einjährigen Studie an Hunden 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

Atorvastatin war in Bezug auf mutagenes und klastogenes Potential in einer Reihe von 4 *in-vitro* Tests und einem *in-vivo* Assay negativ. Atorvastatin war in Ratten nicht karzinogen, wohingegen hohe Dosen bei Mäusen (6-11-fache AUC_{0-24h}-Werte im Vergleich zur am höchsten empfohlenen Dosis beim Menschen) zu Leberzelladenomen bei Männchen und zu Leberzellkarzinomen bei den Weibchen geführt haben. Es liegen Belege aus tierexperimentellen Studien vor, dass HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren die embryonale oder fötale Entwicklung beeinflussen können. Bei Ratten, Kaninchen und Hunden hatte Atorvastatin keine Auswirkung auf die Fertilität und war nicht teratogen, jedoch wurde bei maternotoxischen Dosen fötale Toxizität bei Ratten und Kaninchen beobachtet. Bei Ratten war die Entwicklung der Jungtiere verzögert und das postnatale Überleben verringert, wenn die Muttertiere hohen Dosen Atorvastatin ausgesetzt wurden. Bei Ratten liegen Belege zur Plazentagängigkeit vor. Bei Ratten wurden im Plasma und in der Milch ähnliche Konzentrationen von Atorvastatin beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob Atorvastatin oder die aktiven Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Ezetimib Schicht

- Croscarmellose-Natrium
- Lactose-Monohydrat
- Magnesiumstearat
- Mikrokristalline Cellulose
- Povidon
- Natriumlaurylsulfat

Atorvastatin Schicht

- Mikrokristalline Cellulose
- Lactose-Monohydrat
- Hydroxypropylcellulose
- Croscarmellose-Natrium

Polysorbat 80
Kalziumcarbonat
Magnesiumstearat
Kolloidales Siliciumdioxid, wasserfrei

Filmüberzug

Hypromellose
Macrogol 8000
Titandioxid (E 171)
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Sauerstoff zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Atozet 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg und 10 mg/80 mg Filmtabletten

Packungen zu 10, 30, 90 und 100 Filmtabletten in Aluminium/Aluminium Blisterpackungen (oPA-Al-PVC Kavität mit Al Deckfolie), unter Schutzatmosphäre (Stickstoff) verpackt.

Packungen zu 30 x 1 und 45 x 1 Filmtabletten in perforierten Aluminium/Aluminium Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen (oPA-Al-PVC Kavität mit Al Deckfolie), unter Schutzatmosphäre (Stickstoff) verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH
Pestalozzistraße 31
80469 München, Deutschland
E-Mail: dpoc.austria@organon.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Z.Nr.: 10 mg/10 mg: 135866
Z.Nr.: 10 mg/20 mg: 135867
Z.Nr.: 10 mg/40 mg: 135868
Z.Nr.: 10 mg/80 mg: 135869

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04.11.2014
Datum der Verlängerung der Zulassung: 10.09.2019

10. STAND DER INFORMATION

03/2024

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten