

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ezeato® 10 mg/10 mg-Tabletten
Ezeato® 10 mg/20 mg-Tabletten
Ezeato® 10 mg/40 mg-Tabletten
Ezeato® 10 mg/80 mg-Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib und 10 mg, 20 mg, 40 mg oder 80 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Kalzium-Trihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 10 mg/10 mg-Tablette enthält 145 mg Lactose.

Jede 10 mg/20 mg-Tablette enthält 170 mg Lactose.

Jede 10 mg/40 mg-Tablette enthält 219 mg Lactose.

Jede 10 mg/80 mg-Tablette enthält 317 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

10 mg/10 mg-Tablette: Weiße bis gebrochen weiße, kapselförmige Tablette (12,7 mm x 5,1 mm) mit der Prägung „1“ auf einer Seite.

10 mg/20 mg-Tablette: Weiße bis gebrochen weiße, kapselförmige Tablette (14,5 mm x 6,8 mm) mit der Prägung „2“ auf einer Seite.

10 mg/40 mg-Tablette: Weiße bis gebrochen weiße, kapselförmige Tablette (16,4 mm x 6,3 mm) mit der Prägung „3“ auf einer Seite.

10 mg/80 mg-Tablette: Weiße bis gebrochen weiße, kapselförmige Tablette (17,0 mm x 8,0 mm) mit der Prägung „4“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ezeato ist, begleitend zu einer Diät, bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter und homozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie angezeigt, die bereits auf eine Kombination aus Atorvastatin und Ezetimib in gleicher Dosis gut eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Ezeato ist 1 Tablette pro Tag.

Die empfohlene Maximaldosis von Ezeato beträgt 10 mg/80 mg pro Tag.

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

Ezeato ist nicht zur Initialtherapie geeignet. Die Einleitung der Behandlung sowie eventuelle Anpassungen der Dosierung haben mit den Einzelkomponenten zu erfolgen. Nach Einstellung der passenden Dosierung kann der Wechsel zur Fixdosiskombination in entsprechender Stärke erfolgen.

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Gemeinsame Anwendung mit Gallensäurebindern

Die Einnahme von Ezeato soll entweder mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Anwendung eines gallensäurebindenden Arzneimittels erfolgen.

Gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollen mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) geschluckt werden.

Ezeato kann als Einzeldosis zu jeder (aber bevorzugt immer der gleichen) Tageszeit mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

Ezeato 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 lebensbedrohlichen Erkrankung, die durch eine deutliche Erhöhung der Kreatinphosphokinasewerte (CPK) (mehr als das Zehnfache des oberen Normwertes), Myoglobinämie und Myoglobinurie gekennzeichnet ist und zum Nierenversagen führen kann.

In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen, einschließlich Atorvastatin, 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.

Vor Beginn der Therapie

Ezeato muss bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse mit Vorsicht 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 während der 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 soll, 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), soll die Behandlung nicht begonnen werden.

Messungen der Kreatinphosphokinase (CPK)

Die Kreatinphosphokinase (CPK) soll 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 bis 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 Ezeato fortbestehen.

- Treten solche Symptome während der Behandlung mit Ezeato auf, sind die CPK-Werte der Patienten zu bestimmen. Bei signifikant erhöhten CPK-Werten (über dem 5-Fachen des oberen Normwertes) ist die Behandlung abzubrechen.
- Bei schwerer muskulärer Symptomatik und täglichen Beschwerden soll 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 Ezeato oder mit einem alternativen statinhaltigen Arzneimittel in der jeweils niedrigsten Dosis und bei engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden.
- Die Behandlung mit Ezeato ist abzubrechen, wenn die CPK-Werte klinisch signifikant erhöht sind (mehr als das Zehnfache des oberen Normwertes) oder falls eine Rhabdomyolyse diagnostiziert oder vermutet wird.

Gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln

Aufgrund des in Ezeato enthaltenen Wirkstoffs Atorvastatin ist das Rhabdomyolyserisiko erhöht, wenn Ezeato zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln eingenommen wird, welche die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen können, wie z.B. starke Hemmer von CYP3A4 oder Transportproteinen (z.B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol und bestimmte HIV-Protease-Inhibitoren einschließlich 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 Ezeato 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 Ezeato empfohlen. Im Fall von potenten CYP3A4-Inhibitoren ist außerdem eine niedrigere Anfangsdosis von Ezeato in Betracht zu ziehen und die Patienten sollen 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), soll die Notwendigkeit einer gleichzeitigen Gabe von Ezeato 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 Ezeato 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).

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 sind vor dem Beginn der Behandlung mit Ezeato als auch anschließend in regelmäßigen Abständen durchzuführen. Leberfunktionstests sollen bei Patienten durchgeführt werden, die jedwede Anzeichen oder Symptome entwickeln, die auf eine Lebererkrankung hinweisen. Patienten, die erhöhte Transaminasenspiegel entwickeln, sind zu überwachen bis sich die Werte wieder normalisieren. Dauert ein Anstieg der Transaminasenspiegel über das 3-Fache des oberen Normwertes an, wird eine Dosisreduktion oder das Absetzen von Ezeato empfohlen.

Ezeato 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 Ezeato 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 Ezeato und Fibraten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Ciclosporin

Eine Behandlung von Ezeato muss im Rahmen einer Therapie mit Ciclosporin mit Vorsicht begonnen werden. Die Ciclosporinspiegel sind bei Patienten, die Ezeato und Ciclosporin erhalten, zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Antikoagulanzen

Bei Koadministration von Ezeato mit Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans, oder Fluindion ist die „International Normalized Ratio“ (INR) entsprechend zu überwachen (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 muss 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 abzubrechen.

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, welches daher kein Grund für den Abbruch einer Statin-Behandlung sein soll. 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.

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).

Ezeato ist bei einer Verschlimmerung der Symptome abzusetzen. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

Sonstige Bestandteile

Ezeato enthält Lactose

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

Ezeato enthält Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Mehrere Mechanismen können zu potenziellen Wechselwirkungen mit HMG-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.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Ezeato

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 Ezetimib 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 3,4-Fache vergrößert (Bereich von 2,3- bis 7,9-fach), 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 12-fach 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 Ezeato muss während einer Therapie mit Ciclosporin mit Vorsicht begonnen werden. Bei Patienten, die Ezeato und Ciclosporin erhalten, sind die Ciclosporinspiegel zu überwachen (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 Ezeato mit Fibraten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Atorvastatin

Wirkungen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf Atorvastatin

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 Atorvastatin 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).

CYP3A4-Inhibitoren: Für potente CYP3A4-Inhibitoren wurde gezeigt, dass sie zu einer deutlichen Erhöhung der Atorvastatin-Spiegel 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 einschließlich Ritonavir, Lopinavir,

Atazanavir, Indinavir, Darunavir etc.) soll nach Möglichkeit vermieden werden. Falls eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel und Atorvastatin nicht vermieden werden kann, sind niedrigere Anfangs- und Maximaldosen von Atorvastatin in Betracht zu ziehen und die Patienten sollen 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 Ezeato zu einer erhöhten Exposition an Atorvastatin führen kann. Deshalb ist bei gleichzeitiger Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren eine niedrigere Maximaldosis von Ezeato in Betracht zu ziehen und die Patienten sollen angemessen klinisch überwacht werden. Eine angemessene klinische Überwachung wird bei Behandlungsbeginn oder nachfolgenden Dosisanpassungen des Inhibitors empfohlen.

BCRP (Brustkrebs-Resistenz Protein – „Breast Cancer Resistent Protein“)-Inhibitoren: Die gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln aus der Klasse der BCRP-Inhibitoren (z.B. Elbasvir und Grazoprevir) kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und somit zu einem erhöhten Myopathierisiko führen. In Abhängigkeit von der verordneten Dosis soll 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 soll eine Tageshöchstdosis von Ezeato 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 OATP1B1) wird die simultane (zeitgleiche) Anwendung von Ezeato 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, sind die Patienten sorgfältig in Hinblick auf die Wirksamkeit zu überwachen.

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 Konzentration von Atorvastatin in Hepatozyten sind nicht bekannt. Sofern eine gemeinsame Anwendung nicht vermieden werden kann, werden eine Dosisreduktion von Ezeato 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 zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch, pharmakokinetisch oder sowohl als auch bedingt) ist noch nicht bekannt. Es gab Fälle von Rhabdomyolyse (einige 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 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, sollen 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 Ezeato 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 Ezeato erforderlich ist, soll die Behandlung mit der niedrigsten Dosis von Ezeato begonnen werden. Die Dosis soll 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 Ezeato erhalten, soll eine Tageshöchstdosis von 10 mg/20 mg während einer gemeinsamen Behandlung mit Boceprevir nicht überschritten werden.

Wirkungen von Ezeato 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 Ezeato zu Warfarin, zu einem anderen Antikoagulans vom Cumarin-Typ oder zu Fluindion ist die 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 sind in geeigneter Weise zu überwachen.

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, soll bei Patienten unter Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ die Prothrombinzeit vor Behandlungsbeginn und, entsprechend häufig, in der frühen Therapiephase mit 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 Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ empfohlenen Zeitabständen gemessen werden. Sofern die Dosis von Atorvastatin geändert oder die Behandlung abgebrochen wird, soll 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		Klinische Empfehlungen[#]
	Dosis (mg)	AUC-Verhältnis^{&}	
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	Bei notwendiger gemeinsamer Gabe mit Atorvastatin, ist eine Tageshöchst-dosis von 10 mg Atorvastatin 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	
Lopinavir 400 mg 2-mal täglich/Ritonavir 100 mg 2-mal täglich, 14 Tage	20 mg einmal täglich über 4 Tage	5,9	Bei notwendiger gemeinsamer Gabe mit Atorvastatin wird eine niedrigere Erhaltungsdosis von Atorvastatin empfohlen. Bei Dosen, die 20 mg Atorvastatin überschreiten, wird die klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Clarithromycin 500 mg 2-mal täglich, 9 Tage	80 mg einmal täglich über 8 Tage	4,4	
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 4 bis 18 jeweils 30 Minuten nach der Gabe von Atorvastatin	40 mg einmal täglich über 4 Tage	3,9	Bei notwendiger gemeinsamer Gabe mit Atorvastatin wird eine niedrigere Erhaltungsdosis von Atorvastatin empfohlen. Bei Dosen die 40 mg Atorvastatin überschreiten, 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	
Itraconazol 200 mg einmal täglich, 4 Tage	40 mg als Einmalgabe	3,3	

Gemeinsam angewendetes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		Klinische Empfehlungen [#]
	Dosis (mg)	AUC-Verhältnis ^{&}	
Fosamprenavir 700 mg 2-mal täglich/Ritonavir 100 mg 2-mal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg 2-mal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	2,3	
Nelfinavir 1250 mg 2-mal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 28 Tage	1,7 [^]	Keine besondere Empfehlung.
Elbasvir 50 mg einmal täglich/Grazoprevir 200 mg einmal täglich, 13 Tage	10 mg als Einmalgabe	1,94	Bei gemeinsamer Anwendung mit Präparaten, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, soll 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	Eine gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln, die Glecaprevir oder Pibrentasvir enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Grapefruitsaft 240 ml einmal täglich*	40 mg als Einmalgabe	1,37	Der Genuss von größeren Mengen Grapefruitsaft bei gleichzeitiger Einnahme von Atorvastatin wird nicht empfohlen.
Diltiazem 240 mg einmal täglich, 28 Tage	40 mg als Einmalgabe	1,51	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	1,33 [^]	Eine reduzierte Maximaldosis und die klinische Überwachung der Patienten werden empfohlen.
Amlodipin 10 mg als Einmalgabe	80 mg als Einmalgabe	1,18	Keine besondere Empfehlung.
Cimetidin 300 mg 4-mal täglich, 2 Wochen	10 mg einmal täglich über 4 Wochen	weniger als 1,00 [^]	Keine besondere Empfehlung.
Antacida-Suspension von Magnesium und Aluminiumhydroxiden 30 ml 4-mal täglich, 4 Wochen	10 mg einmal täglich über 4 Wochen	0,65 [^]	Keine besondere Empfehlung.
Efavirenz 600 mg einmal täglich, 14 Tage	10 mg über 3 Tage	0,59	Keine besondere Empfehlung.

Gemeinsam angewendetes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		Klinische Empfehlungen [#]
	Dosis (mg)	AUC-Verhältnis ^{&}	
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 7 Tage (gemeinsame Gabe)	40 mg als Einmalgabe	1,30	Sofern die gemeinsame Anwendung nicht vermieden werden kann, wird eine gleichzeitige Gabe von Atorvastatin und Rifampicin unter klinischer Überwachung empfohlen.
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 5 Tage (zeitversetzte Gabe)	40 mg als Einmalgabe	0,20	
Gemfibrozil 600 mg 2-mal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	1,35	Nicht empfohlen.
Fenofibrat 160 mg einmal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	1,03	Nicht empfohlen
Boceprevir 800 mg dreimal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	2,3	Eine reduzierte Anfangsdosis und die klinische Überwachung der Patienten werden empfohlen. Während der gemeinsamen Anwendung mit Boceprevir ist eine Tageshöchstdosis von Atorvastatin 20 mg nicht zu überschreiten.

[&] Darstellung des Verhältnisses der Behandlungen (gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel und Atorvastatin versus Atorvastatin allein).

[#] 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

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

Atorvastatin und Dosierung	Gemeinsam angewendetes Arzneimittel		
	Arzneimittel und Dosierung (mg)	AUC-Verhältnis ^{&}	Klinische Empfehlungen
80 mg einmal täglich über 10 Tage	Digoxin 0,25 mg einmal täglich, 20 Tage	1,15	Patienten, die Digoxin einnehmen, sollen angemessen klinisch überwacht werden.
40 mg einmal täglich über 22 Tage	Orales Kontrazeptivum einmal täglich, 2 Monate - Norethisteron 1 mg - Ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Keine besondere Empfehlung.
80 mg einmal täglich über 15 Tage	*Phenazon 600 mg als Einmalgabe	1,03	Keine besondere Empfehlung.
10 mg einmal täglich über 4 Tage	Fosamprenavir 1400 mg 2-mal täglich, 14 Tage	0,73	Keine besondere Empfehlung.

- & Darstellung des Verhältnisses der Behandlungen (gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel und Atorvastatin versus Atorvastatin allein).
- * Die gemeinsame Mehrfachgabe von Atorvastatin und Phenazon hatte nur geringe oder nicht erkennbare Auswirkungen auf die Ausscheidung von Phenazon.

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

Ezeato ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ezeato bei Schwangeren vor.

Ezeato soll daher nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten, schwanger zu sein. Die Behandlung mit Ezeato soll für die Dauer der Schwangerschaft unterbrochen werden, oder solange bis eine Schwangerschaft definitiv ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt 4.3).

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

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).

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).

Stillzeit

Ezeato ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Aufgrund der Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen, dürfen Frauen, die Ezeato einnehmen, ihre Kinder nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

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 Ezeato in die humane Muttermilch übergehen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität mit Ezeato 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

Ezeato 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 des Kombinationsproduktes (oder die zum Kombinationsprodukt äquivalente gemeinsame Anwendung von Ezetimib und Atorvastatin) wurde in mehr als 2.400 Patienten in 7 klinischen Studien untersucht.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit dem Kombinationsprodukt (oder bei gleichzeitiger Anwendung von Ezetimib und Atorvastatin äquivalent zum Kombinationsprodukt), Ezetimib oder Atorvastatin beobachtet oder nach Markteinführung mit dem Kombinationsprodukt, Ezetimib oder Atorvastatin berichtet wurden, sind in Tabelle 3 angeführt.

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
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	
Gelegentlich	Grippe (Influenza)
Nicht bekannt	Nasopharyngitis
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Nicht bekannt	Thrombozytopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie, Angioödem, Ausschlag und Urtikaria
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Nicht bekannt	Verminderter Appetit, anorektische Störungen, Hyperglykämie, Hypoglykämie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Gelegentlich	Depression, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen
Nicht bekannt	Alpträume

Systemorganklasse Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Gelegentlich	Schwindelgefühl, Störung der Geschmackswahrnehmung, Kopfschmerzen, Parästhesie
Nicht bekannt	Hypoästhesie, Amnesie, periphere Neuropathie, Myasthenia gravis
<i>Augenerkrankungen</i>	
Nicht bekannt	Verschwommenes Sehen, Sehstörung, okuläre Myasthenie
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	
Nicht bekannt	Tinnitus, Hörverlust
<i>Herzerkrankungen</i>	
Gelegentlich	Sinusbradykardie
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Gelegentlich	Hitzewallung
Nicht bekannt	Hypertonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Gelegentlich	Dyspnoe
Nicht bekannt	Husten, Kehlkopfschmerzen, Epistaxis
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
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
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Nicht bekannt	Hepatitis, Cholelithiasis, Cholezystitis, Cholestase, Leberversagen mit teils letalem Ausgang
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Gelegentlich	Akne, Urtikaria
Nicht bekannt	Alopezie, Hautausschlag, Pruritus, Erythema multiforme, Angioödem, bullöse Dermatitis einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom (Epidermolysis acuta toxica)
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	
Häufig	Myalgie
Gelegentlich	Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskelermüdung, Muskelspasmen, Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten

Systemorganklasse Häufigkeit	Nebenwirkung
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)
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	
Nicht bekannt	Gynäkomastie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Gelegentlich	Asthenie, Ermüdung (Fatigue), Unwohlsein, Ödem
Nicht bekannt	Schmerzen im Brustkorb, Schmerzen, peripheres Ödem, Fieber
<i>Untersuchungen</i>	
Gelegentlich	ALT und/oder AST erhöht, alkalische Phosphatase erhöht, Kreatinphosphokinase (CPK) im Blut erhöht, Gamma-Glutamyl-transferase 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 dem Kombinationsprodukt. 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
- Depression
- in Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4)
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig vom Vorhandensein von Risikofaktoren (Nüchtern-Glucose $\geq$ 5,6 mmol/l, BMI $>$ 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie in der Anamnese).

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

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-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen
ATC-Code: C10BA05

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

Wirkmechanismus

Das Cholesterin im Plasma stammt aus der intestinalen Resorption und der endogenen Synthese. Ezeato enthält Ezetimib und Atorvastatin, zwei lipidsenkende Wirkstoffe mit komplementären Wirkmechanismen. Ezeato 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 Einnahme wirksam und sein Wirkmechanismus unterscheidet sich von dem anderer Klassen von cholesterinsenkenden Stoffen (z.B. Statinen, gallensäurebindenden 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 der HMG-CoA-Reduktase und als Folge davon die Cholesterin-Biosynthese 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 das Kombinationsprodukt zu einer signifikanten Reduktion der Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B und Triglyzeriden und zu einer Erhöhung von HDL-Cholesterin bei Patienten mit 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.

In einer multizentrischen, randomisierten Doppelblind-Studie erhielten 621 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH), koronarer Herzkrankheit oder multiplen (≥ 2) kardiovaskulären Risikofaktoren und einem LDL-Cholesterin von ≥ 130 mg/dl, nach 6- bis 10-wöchiger diätischer Stabilisierung und Atorvastatin (10 mg/Tag) in einer offenen Einlaufphase, entweder Atorvastatin 10 mg + Ezetimib 10 mg oder Atorvastatin 20 mg. In beiden Gruppen wurde die Atorvastatin-Dosierung nach 4 Wochen oder nach 9 Wochen verdoppelt oder, wenn das LDL-Cholesterin nicht seinem Zielwert (≤ 100 mg/dl) entsprach, zu beiden Zeitpunkten. Die Maximaldosen waren 40 mg in der Kombinations- bzw. 80 mg in der Monotherapie-Gruppe. In der Kombinations-Gruppe war die Anzahl jener Patienten, die den

LDL-Cholesterin-Zielwert von ≤ 100 mg/dl erreichten, signifikant höher als in der Atorvastatin-Monotherapie-Gruppe (22% vs. 7%; $p < 0,01$). Nach 4 Wochen waren die Werte von LDL-Cholesterin, Triglyzeriden und non-HDL-Cholesterin durch die Kombinations-Therapie signifikant häufiger gesunken als durch die Verdopplung der Atorvastatin-Dosen (LDL-Cholesterin -22,8% vs. -8,6%; $p < 0,01$).

In einer anderen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie erhielten 450 hypercholesterinämische Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die nach einer stabilen Atorvastatin-Dosis von 10 oder 20 mg/Tag über ≥ 6 Wochen den LDL-Cholesterin-Zielwert von $\leq 2,60$ mmol/l nicht erreicht hatten, entweder Atorvastatin + Ezetimib oder Atorvastatin + Placebo. Signifikant mehr Patienten mit Ezetimib erreichten den LDL-Cholesterin-Zielwert von $\leq 2,60$ mmol/l verglichen mit Placebo (81,3% vs. 21,8%; $p \leq 0,001$). Verglichen mit Placebo führte die gleichzeitige Verabreichung von Ezetimib und fortlaufendem Atorvastatin zu signifikant ($p \leq 0,001$) größeren Reduktionen von LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin, Triglyzeriden, non-HDL-Cholesterin und Apolipoprotein B; HDL-Cholesterin war signifikant ($p \leq 0,05$) erhöht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Bioäquivalenz des Kombinationsprodukts zu der gemeinsamen Anwendung von vergleichbaren Dosen von Ezetimib- und Atorvastatin-Tabletten wurde nachgewiesen.

Resorption

Die Auswirkungen von fettreichen Mahlzeiten auf die Pharmakokinetik von Ezetimib und Atorvastatin bei der Gabe des Kombinationsprodukts 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 bis 2 Stunden für Ezetimib-Glukuronid und nach 4 bis 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 bis 2 Stunden erreicht. Das Ausmaß der Resorption steigt proportional zur Atorvastatin-Dosis an. Nach oraler Gabe beträgt die relative Bioverfügbarkeit von Atorvastatin-Filmtabletten 95 bis 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. zu 88 bis 92% an humane Plasmaproteine gebunden.

Atorvastatin

Das Hauptverteilungsvolumen von Atorvastatin beträgt ca. 381 l. Atorvastatin wird zu $\geq 98\%$ 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 bis 20% und Ezetimib-Glukuronid ca. 80 bis 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 in den Fäzes und 11% im Urin wiedergefunden. Nach 48 Stunden war keine Radioaktivität mehr im Plasma nachweisbar.

Atorvastatin

Atorvastatin ist ein Substrat der hepatischen Transporter OATP1B1 (organic anion-transporting polypeptide 1B1) und OATP1B3 (organic anion-transporting polypeptide 1B3). Metaboliten von Atorvastatin sind Substrate von OATP1B1. Atorvastatin wird außerdem als Substrat der Efflux-Transporter MDR1 (multi-drug resistance protein 1) und BCRP (breast cancer resistance protein) identifiziert, wodurch die intestinale Resorption und biliäre Ausscheidung von Atorvastatin begrenzt sein könnten.

Atorvastatin wird nach hepatischer und/oder extrahepatischer 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 bis 30 Stunden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ezeato eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt.

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 Jugendlichen beschränken sich auf 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 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und Ausgangswerten von LDL-Cholesterin ≥ 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- und Gesamtcholesterin beobachtet.

Ältere Patienten

Ezetimib

Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) etwa doppelt so hoch wie bei jüngeren Patienten (18 bis 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 bis 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 Metaboliten sind bei Frauen und Männern unterschiedlich (Frauen: C_{max} : ca. 20% höher; AUC: ca. 10% niedriger). Diese Unterschiede sind klinisch nicht relevant und führen zu keinen klinisch signifikanten Unterschieden in 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-fach 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

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- bis 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.

Gemeinsame Anwendung von Ezetimib und Statinen

In 3-monatigen Koadministrationsstudien mit Ezetimib und Atorvastatin an Ratten und Hunden wurden im Wesentlichen jene toxischen Effekte beobachtet, die im Zusammenhang mit Statinen typisch sind. Die statinartigen 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Calciumcarbonat
Mikrokristalline Cellulose
Natriumlaurylsulfat (E 487)
Croscarmellose-Natrium
Povidon K30
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat
Polysorbat 80

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 Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ezeato 10 mg/10 mg-, 10 mg/20 mg-, 10 mg/40 mg- und 10 mg/80 mg-Tabletten sind in OPA/Aluminium/PVC-Blisterpackungen mit 10, 30, 90 und 100 Tabletten in einem Umkarton erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ezeato 10 mg/10 mg-Tabletten: Z.Nr.: 140217

Ezeato 10 mg/20 mg-Tabletten: Z.Nr.: 140218

Ezeato 10 mg/40 mg-Tabletten: Z.Nr.: 140219

Ezeato 10 mg/80 mg-Tabletten: Z.Nr.: 140220

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Juli 2020

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.