

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ezetimib/Atorvastatin Mylan 10 mg/10 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib und 10 mg Atorvastatin (als Calcium-Trihydrat).

Ezetimib/Atorvastatin Mylan 10 mg/20 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib und 20 mg Atorvastatin (als Calcium-Trihydrat).

Ezetimib/Atorvastatin Mylan 10 mg/40 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib und 40 mg Atorvastatin (als Calcium-Trihydrat).

Ezetimib/Atorvastatin Mylan 10 mg/80 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib und 80 mg Atorvastatin (als Calcium-Trihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Ezetimib/Atorvastatin Mylan 10 mg/10 mg Filmtablette enthält 2,74 mg Lactose.
 Jede Ezetimib/Atorvastatin Mylan 10 mg/20 mg Filmtablette enthält 3,76 mg Lactose.
 Jede Ezetimib/Atorvastatin Mylan 10 mg/40 mg Filmtablette enthält 5,81 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Ezetimib/Atorvastatin Mylan 10 mg/10 mg Filmtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von etwa 8,1 mm.

Ezetimib/Atorvastatin Mylan 10 mg/20 mg Filmtabletten

Weiß, ovalförmige, bikonvexe Filmtabletten, etwa 11,6 mm × 7,1 mm groß.

Ezetimib/Atorvastatin Mylan 10 mg/40 mg Filmtabletten

Weiß, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten, etwa 16,1 mm × 6,1 mm groß.

Ezetimib/Atorvastatin Mylan 10 mg/80 mg Filmtabletten

Gelbe, längliche, bikonvexe Filmtabletten, etwa 19,1 mm × 7,6 mm groß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie
 Ezetimib/Atorvastatin Mylan ist begleitend zu einer Diät als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit primärer

(heterozygoter und homozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie angezeigt, die bereits zusammen mit Atorvastatin und Ezetimib in der gleichen Dosisstärke als Monopräparate behandelt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Ezetimib/Atorvastatin Mylan beträgt 1 Tablette pro Tag.

Die empfohlene Höchstdosis von Ezetimib/Atorvastatin Mylan beträgt 10 mg/80 mg pro Tag.

Der Patient sollte eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten, die er auch während der Therapie mit Ezetimib/Atorvastatin Mylan fortsetzen sollte.

Ezetimib/Atorvastatin Mylan ist nicht zur Initialtherapie geeignet. Die Einleitung der Behandlung oder eine notwendige Dosisanpassung sollte nur mit den Monopräparaten vorgenommen werden. Nach Einstellung auf die geeignete Dosis ist die Umstellung auf das Kombinationsprodukt in der entsprechenden Wirkstärke möglich.

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Ezetimib/Atorvastatin Mylan wird bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score ≥ 7 , siehe Abschnitte 4.4. und 5.2) nicht empfohlen. Ezetimib/Atorvastatin Mylan 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).

Gleichzeitige Therapie mit Gallensäurebindenden Arzneimitteln

Die Einnahme von Ezetimib/Atorvastatin Mylan sollte mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Gallensäurebindenden Arzneimittels erfolgen.

Gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln

Bei Patienten, die die Virostatika Elbasvir/Grazoprevir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion oder Letemovir zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus-Infektion gleichzeitig mit Atorvastatin einnehmen, sollte die Atorvastatin-Dosis 20 mg/Tag nicht überschreiten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

Art der Anwendung

Ezetimib/Atorvastatin Mylan ist zum Einnehmen.

Die Tablette sollte mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) eingenommen werden.

Ezetimib/Atorvastatin Mylan kann als Einzeldosis zu jeder Tageszeit (vorzugsweise zur selben Tageszeit) und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

Ezetimib/Atorvastatin Mylan ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder bei unklarer, anhaltender Erhöhung der Transaminasen auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes kontraindiziert und bei Patienten, die mit den Virostatika Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion behandelt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Myopathie/Rhabdomyolyse

Nach Markteinführung von Ezetimib wurden Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Die meisten Patienten, die eine Rhabdomyolyse entwickelten, nahmen gleichzeitig mit Ezetimib ein Statin ein. Eine Rhabdomyolyse wurde jedoch sehr selten unter Monotherapie mit Ezetimib sowie sehr selten nach Zugabe von Ezetimib zu anderen Arzneimitteln berichtet, die für ein erhöhtes Rhabdomyolyserisiko bekannt sind.

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), 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 proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzens der Behandlung mit Statinen fortbestehen.

Ezetimib/Atorvastatin Mylan Filmtabletten

Vor Beginn der Therapie

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

- eingeschränkte Nierenfunktion,
- Hypothyreose,
- hereditäre Muskelerkrankungen in der eigenen oder in der Familienanamnese,
- Muskelerkrankungen unter Behandlung mit Statinen oder Fibraten in der Anamnese,
- Lebererkrankungen in der Anamnese und/oder bei starkem Alkoholkonsum,
- ältere Patienten (Alter > 70 Jahre); die Notwendigkeit einer solchen Untersuchung sollte abhängig davon, ob andere Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse vorhanden sind, in Betracht gezogen werden,
- Umstände, die zu erhöhten Plasmaspiegeln führen können, wie Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5) und besondere Patientengruppen einschließlich genetischer Subpopulationen (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

Messungen der Kreatinphosphokinase (CPK)

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

Während der Behandlung

- Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe und Muskelschwäche unverzüglich zu melden, besonders wenn diese mit Unwohlsein und Fieber einhergehen oder falls Anzeichen und Symptome muskulärer Nebenwirkungen nach dem Absetzen von Ezetimib/Atorvastatin Mylan fortbestehen.
- Wenn solche Symptome während der Behandlung mit Ezetimib/Atorvastatin Mylan auftreten, sollten die CPK-Werte der Patienten bestimmt werden. Wenn die CPK-Werte signifikant erhöht sind (> das Fünffache des oberen Normwertes), sollte die Behandlung abgebrochen werden.
- Bei schwerer muskulärer Symptomatik und täglichen Beschwerden sollte ein Abbrechen der Behandlung in Betracht gezogen werden, auch wenn die CPK-Werte weniger als auf das Fünffache des oberen Normwertes erhöht sind.
- Sofern die Symptome abklingen und die CPK-Werte sich normalisieren, kann die erneute Behandlung mit Ezetimib/Atorvastatin Mylan oder mit einem alternativen statinhaltigen Produkt in der

jeweils niedrigsten Dosis und unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden.

- Die Behandlung mit Ezetimib/Atorvastatin Mylan muss abgebrochen werden, wenn die CPK-Werte klinisch signifikant erhöht sind (> das Zehnfache des oberen Normwertes) oder falls eine Rhabdomyolyse diagnostiziert oder vermutet wird.

Gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln

Aufgrund des in Ezetimib/Atorvastatin Mylan enthaltenen Wirkstoffs Atorvastatin ist das Rhabdomyolyserisiko erhöht, wenn Ezetimib/Atorvastatin Mylan zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln eingenommen wird, die 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, Letemovir und HIV-Protease-Inhibitoren wie Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir, Tipranavir/Ritonavir, Ledipasvir/Sofosbuvir etc.). Darüber hinaus kann die Gefahr einer Myopathie erhöht sein, bei gleichzeitiger Anwendung von Ezetimib/Atorvastatin Mylan mit Gemfibrozil und anderen Fibraten, Virostatika zur Behandlung von Hepatitis C (HCV) (Boceprevir, Telaprevir, Elbasvir/Grazoprevir), Erythromycin oder Ezetimib. Alternative Therapien, ohne Wechselwirkungen, sind nach Möglichkeit anstelle dieser Arzneimittel in Betracht zu ziehen.

Falls eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel mit Ezetimib/Atorvastatin Mylan notwendig ist, wird eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der gleichzeitigen Behandlung empfohlen. Sofern die Patienten Arzneimittel erhalten, welche die Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen, wird eine niedrigere Maximaldosis von Ezetimib/Atorvastatin Mylan empfohlen. Im Fall von potenten CYP3A4-Inhibitoren sollten außerdem eine niedrigere Anfangsdosis von Ezetimib/Atorvastatin Mylan in Betracht gezogen und die Patienten angemessen klinisch überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Ezetimib/Atorvastatin Mylan darf nicht zusammen mit systemischen Darreichungsformen von Fusidinsäure gegeben werden, auch nicht innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen der Therapie mit Fusidinsäure. Sofern die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet wird, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Bei Patienten, die Fusidinsäure und Statine in Kombination erhielten, wurde über das Auftreten einer Rhabdomyolyse berichtet (darunter einige Fälle mit Todesfolge) (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten darüber informiert werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn sie jedwede Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.

Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure wieder aufgenommen werden.

Sofern in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig ist, wie z. B. zur Behandlung von schweren

Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von Ezetimib/Atorvastatin Mylan mit Fusidinsäure nur im Einzelfall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Daptomycin

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

Leberenzyme

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

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

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

Leberinsuffizienz

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

Fibrate:

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

Ciclosporin

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

Antikoagulanzen

Bei Koadministration von Ezetimib/Atorvastatin Mylan mit Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluidion 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 Schlaganfallsuntypen bei Patienten ohne koronare Herzkrankheit (KHK), die kürzlich einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten hatten, wurde eine höhere Inzidenz von hämorrhagischen Schlaganfällen bei Patienten, die initial mit 80 mg Atorvastatin behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo festgestellt. Das erhöhte Risiko wurde insbesondere bei Patienten beobachtet, die vor Studieneintritt bereits einen hämorrhagischen Schlaganfall oder einen lakunären Infarkt hatten. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von 80 mg Atorvastatin bei Patienten mit vorausgegangenem hämorrhagischen Schlaganfall oder lakunären Infarkt ist ungewiss, und das potenzielle Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls sollte sorgfältig vor dem Beginn der Behandlung abgewogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Interstitielle Lungenkrankheit

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

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

Ezetimib/Atorvastatin Mylan 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg Filmtabletten

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

Ezetimib/Atorvastatin Mylan 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg Filmtabletten

Ezetimib/Atorvastatin Mylan enthält Natrium. Ezetimib/Atorvastatin Mylan 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-CoA-Reduktase-Inhibitoren beitragen. Arzneimittel oder pflanzliche Präparate, die bestimmte Enzyme (z. B. CYP3A4) und/oder Transportproteine (z. B. OATP1B) hemmen, können die Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen und dadurch zu einem erhöhten Myopathie-/Rhabdomyolyserisiko führen.

Weitere Informationen hinsichtlich potenzieller Wechselwirkungen mit Atorvastatin und/oder möglicher Auswirkungen auf Enzyme oder Transportproteine sowie möglicher Dosis- oder Therapieanpassungen sind den jeweiligen Fachinformationen von allen 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 Ezetimib/Atorvastatin Mylan

Ezetimib

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

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

Ciclosporin: Eine Studie mit acht Patienten, die nach einer Nierentransplantation mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min stabil auf eine Ciclosporin-Dosis eingestellt waren, zeigte nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib eine 3,4fache Zunahme der mittleren AUC von Gesamt-Ezetimib (Bereich von 2,3- bis 7,9fach) verglichen mit einer gesunden Kontrollpopulation einer anderen Studie (n = 17) unter Ezetimib allein. In einer weiteren Studie wies ein Patient nach einer Nierentransplantation mit schwerer

Niereninsuffizienz, der Ciclosporin und zahlreiche andere Arzneimittel erhielt, eine 12fach größere Gesamt-Ezetimib-Exposition auf im Vergleich zu den anderen Kontrollpersonen unter Ezetimib allein. In einer zweiphasigen Crossover-Studie mit 12 gesunden Probanden führte die tägliche Anwendung von 20 mg Ezetimib über 8 Tage mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin an Tag 7 zu einer mittleren 15%igen Zunahme der AUC von Ciclosporin (Bereich von 10%iger Verringerung bis 51%iger Zunahme) verglichen mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin allein. Es wurden keine kontrollierten Studien über die Wirkung einer gemeinsamen Anwendung mit Ezetimib bei Patienten nach einer Nierentransplantation auf die Ciclosporin-Exposition durchgeführt. Eine Behandlung mit Ezetimib/Atorvastatin Mylan sollte während einer Therapie mit Ciclosporin mit Vorsicht begonnen werden. Bei Patienten unter Ezetimib/Atorvastatin Mylan und Ciclosporin sollten die Ciclosporinpiegel überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Atorvastatin

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Atorvastatin

Atorvastatin wird mittels Cytochrom P450 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 Atorvastatinspiegel führen (siehe Tabelle 1 und weitere spezielle Informationen unten). Die gemeinsame Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, einigen Virostatika zur Behandlung von HCV [z. B. Elbasvir/Grazoprevir] und HIV-Protease-Inhibitoren wie Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir etc.) sollte nach Möglichkeit

Ezetimib/Atorvastatin Mylan Filmtabletten

vermieden werden. Falls eine gemeinsame Anwendung mit diesen Arzneimitteln und Atorvastatin nicht vermieden werden kann, sollten niedrigere Anfangs- und Maximaldosen von Atorvastatin in Betracht gezogen und die Patienten angemessen klinisch überwacht werden (siehe Tabelle 1).

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

BCRP (Brustkrebsresistenzprotein – Breast Cancer Resistance Protein)-Inhibitoren

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

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

Inhibitoren von Transportern:

Inhibitoren von Transportproteinen (z. B. Cyclosporin, Letemovir) 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 Ezetimib/Atorvastatin Mylan und eine klinische Überwachung hinsichtlich der Wirksamkeit empfohlen (siehe Tabelle 1).

Die Anwendung von Atorvastatin wird nicht empfohlen bei Patienten, die Letemovir zusammen mit Cyclosporin einnehmen (siehe Abschnitt 4.4).

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 mit Atorvastatin bestehen.

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

Colestipol: Bei der gemeinsamen Anwendung von Colestipol mit Atorvastatin waren die Plasmaspiegel von Atorvastatin und seiner aktiven Metaboliten erniedrigt (relativer Atorvastatinspiegel: 0,74). Die lipidsenkende Wirkung war hingegen höher bei der gemeinsamen Anwendung von Colestipol und Atorvastatin im Vergleich zur jeweiligen alleinigen Anwendung der beiden Arzneimittel.

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

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

Daptomycin: Das Risiko einer Myopathie und/oder Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger Gabe von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und Daptomycin erhöht sein. Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Einnahme von Ezetimib/Atorvastatin Mylan bei Patienten, welche Daptomycin erhalten, vorübergehend abzusetzen, es sei denn

der Nutzen der gleichzeitigen Gabe überwiegt das Risiko (siehe Abschnitt 4.4).

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

Wirkungen von Ezetimib/Atorvastatin Mylan auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Ezetimib

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

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

Antikoagulantien: In einer Studie mit 12 gesunden erwachsenen Männern hatte die gemeinsame Anwendung von Ezetimib (10 mg einmal täglich) keine signifikante Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von Warfarin und auf die Prothrombinzeit. Nach Markteinführung wurde jedoch über Erhöhungen der „International Normalized Ratio“ (INR) bei Patienten unter Warfarin- oder Fluidion-Therapie berichtet, die zusätzlich Ezetimib erhielten. Bei Zugabe von Ezetimib/Atorvastatin Mylan zu Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluidion ist die INR entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Atorvastatin

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

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

Warfarin: Im Rahmen einer klinischen Studie mit Patienten unter chronischer Warfarintherapie führte die gemeinsame Gabe mit täglich 80 mg Atorvastatin während der ersten 4 Tage zu einer leichten Verkürzung

der Prothrombinzeit um ca. 1,7 Sekunden, welche sich nach 15 Tagen Behandlung mit Atorvastatin wieder normalisierte. Obwohl nur in sehr seltenen Fällen über klinisch signifikante Wechselwirkungen mit der Gerinnungshemmung berichtet wurde, sollte bei Patienten unter Cumarin-Antikoagulanzen die Prothrombinzeit vor Behandlungsbeginn mit Atorvastatin und

ausreichend häufig in der frühen Therapiephase bestimmt werden, um sicherzustellen, dass keine signifikante Änderung der Prothrombinzeit auftritt. Bei nachgewiesener Stabilisierung der Prothrombinzeit kann diese in den üblichen, für Patienten unter Therapie mit Cumarin-Antikoagulanzen empfohlenen Zeitabständen gemessen werden. Sofern die Dosis von Atorvastatin

geändert oder die Behandlung abgebrochen wird, sollte in gleicher Weise wiederholt verfahren werden. Bei Patienten, die keine Antikoagulanzen erhalten, steht eine Therapie mit Atorvastatin in keiner Verbindung zu Blutungen oder Änderungen der Prothrombinzeit.

Siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 auf Seite 5 und 6.

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

Gemeinsam angewendetes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	AUC-Verhältnis ^a	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	Bei notwendiger gemeinsamer Gabe mit Atorvastatin ist eine Tageshöchstdosis von Atorvastatin 10 mg nicht zu überschreiten. Klinische Überwachung der Patienten wird empfohlen.
Telaprevir 750 mg alle 8 Stunden, 10 Tage	20 mg als Einmalgabe	7,9	
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 von Atorvastatin über 20 mg wird die klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Clarithromycin 500 mg 2-mal täglich, 9 Tage	80 mg einmal täglich über 8 Tage	4,5	
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 von Atorvastatin über 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	3,4	
Itraconazol 200 mg einmal täglich, 4 Tage	40 mg als Einmalgabe	3,3	
Fosamprenavir 700 mg 2-mal täglich/ Ritonavir 100 mg 2-mal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	2,5	
Fosamprenavir 1.400 mg 2-mal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	2,3	
Nelfinavir 1.250 mg 2-mal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 28 Tage	1,74	Keine besondere Empfehlung
Elbasvir 50 mg einmal täglich/ Grazoprevir 200 mg einmal täglich, 13 Tage	10 mg als Einmalgabe	1,95	Bei gemeinsamer Anwendung mit Arzneimitteln, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, sollte die Tagesdosis von Atorvastatin 20 mg nicht überschreiten.
Letermovir 480 mg einmal täglich, 10 Tage	20 mg als Einmalgabe	3,29	Bei gemeinsamer Anwendung mit Arzneimitteln, die Letermovir enthalten, sollte die Tagesdosis von Atorvastatin 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	Ein Absenken der Maximaldosis und die klinische Überwachung der Patienten werden empfohlen.
Amlodipin 10 mg, einmalig	80 mg als Einmalgabe	1,18	Keine besondere Empfehlung.
Cimetidin 300 mg 4-mal täglich, 2 Wochen	10 mg einmal täglich über 2 Wochen	1,00	Keine besondere Empfehlung.
Colestipol 10 g 2-mal täglich, 24 Wochen	40 mg einmal täglich über 8 Wochen	0,74**	Keine besondere Empfehlung.
Antazida-Suspension von Magnesium- und Aluminiumhydroxiden 30 ml 4-mal täglich, 17 Tage	10 mg einmal täglich über 15 Tage	0,66	Keine besondere Empfehlung.

Fortsetzung der Tabelle

Gemeinsam angewendetes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	AUC-Verhältnis [§]	Klinische Empfehlungen
Efavirenz 600 mg einmal täglich, 14 Tage	10 mg über 3 Tage	0,59	Keine besondere Empfehlung.
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 7 Tage (gemeinsame Gabe)	40 mg als Einmalgabe	1,12	Sofern die gemeinsame Anwendung nicht vermieden werden kann, wird eine zeitgleiche Gabe von Atorvastatin mit 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	Eine niedrigere Anfangsdosis und die klinische Überwachung der Patienten werden empfohlen.
Fenofibrat 160 mg einmal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	1,03	Eine niedrigere Anfangsdosis und die klinische Überwachung der Patienten werden empfohlen.
Boceprevir 800 mg 3-mal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	2,3	Eine niedrigere Anfangsdosis und die klinische Überwachung der Patienten werden empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung mit Boceprevir ist eine Tageshöchstdosis von Atorvastatin 20 mg nicht zu überschreiten.
Ledipasvir+Sofosbuvir	Nicht bekannt	↑Statine	Wechselwirkungen mit anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und Ledipasvir+ Sofosbuvir können nicht ausgeschlossen werden. Bei gemeinsamer Anwendung von Statinen und Ledipasvir+Sofosbuvir ist eine reduzierte Dosis des Statins in Betracht zu ziehen und eine engmaschige Überwachung auf Nebenwirkungen von Statinen vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.4).

[§] Stellt das Verhältnis der Behandlungen dar (gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin versus alleinige Anwendung von Atorvastatin).
[#] Siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 bzgl. der klinischen Relevanz.
^{*} Enthält einen oder mehrere Inhaltsstoffe, die CYP3A4 inhibieren und somit die Plasmaspiegel von Arzneimitteln erhöhen können, welche über CYP3A4 metabolisiert werden. Der Genuss eines Glases mit 240 ml Grapefruitsaft führte ebenfalls zur Abnahme der AUC des aktiven Orthohydroxy-Metaboliten um 20,4 %. Größere Mengen Grapefruitsaft (mehr als 1,2 l täglich über 5 Tage) erhöhten die AUC von Atorvastatin um das 2,5-Fache und die AUC der aktiven (Atorvastatin und Metabolite) HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren um das 1,3-Fache.
^{**} Verhältnis gestützt auf eine 8 bis 16 Stunden nach Einnahme entnommene Probe.

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

Atorvastatin und Dosierung	Gemeinsam angewendetes Arzneimittel		
	Arzneimittel / 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, sollten 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	Keine besondere Empfehlung
		1,19	
80 mg einmal täglich über 15 Tage	*Phenazon 600 mg als Einmalgabe	1,03	Keine besondere Empfehlung
10 mg als Einmalgabe	Tipranavir 500 mg 2-mal täglich/ Ritonavir 200 mg 2-mal täglich, 7 Tage	1,08	Keine besondere Empfehlung
10 mg einmal täglich über 4 Tage	Fosamprenavir 1.400 mg 2-mal täglich, 14 Tage	0,73	Keine besondere Empfehlung
10 mg einmal täglich über 4 Tage	Fosamprenavir 700 mg 2-mal täglich/ Ritonavir 100 mg 2-mal täglich, 14 Tage	0,99	Keine besondere Empfehlung

[§] Stellt das Verhältnis der Behandlungen dar (gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin versus alleinige Anwendung von Atorvastatin).
^{*} 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

Ezetimib/Atorvastatin Mylan ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ezetimib/Atorvastatin Mylan während der Schwangerschaft vor.

Atorvastatin

Die Sicherheit in der Schwangerschaft ist bisher nicht belegt. Bei schwangeren Frauen wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit Atorvastatin durchgeführt. Es liegen seltene Berichte über angeborene Fehlbildungen nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vor. In tierexperimentellen Studien hat sich eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Eine Behandlung der Mutter mit Atorvastatin kann beim Fetus die Konzentration von Mevalonat, einem Vorprodukt der

Cholesterinbiosynthese, verringern. Atherosklerose ist ein chronischer Prozess und das Absetzen einer lipidsenkenden Therapie während der Schwangerschaft sollte für gewöhnlich nur einen geringen Einfluss auf das Langzeitrisko einer primären Hypercholesterinämie haben.

Ezetimib

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ezetimib in der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien zur Monotherapie mit Ezetimib lassen keine direkt oder indirekt schädlichen Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale

Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Ezetimib/Atorvastatin Mylan ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Atorvastatin

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

Ezetimib

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

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Auswirkung von Ezetimib/Atorvastatin Mylan auf die menschliche Fertilität vor.

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

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

Ezetimib/Atorvastatin Mylan hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass über Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), 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).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 7 und 8.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Störungen der Sexualfunktion
- Depression
- In Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4)
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m²,

Tabelle 3:

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit		
		Atorvastatin	Ezetimib	Ezetimib + Statin
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	Häufig	-	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	Selten	Nicht bekannt*	-
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktionen	Häufig	-	-
	Anaphylaktische Reaktionen	Sehr selten	-	-
	Überempfindlichkeit einschließlich Ausschlag, Urtikaria, Anaphylaxie Angioödem	-	Nicht bekannt*	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie	Häufig	-	-
	Hypoglykämie, Gewichtszunahme, Anorexie	Gelegentlich	-	-
	Verminderter Appetit	-	Gelegentlich	-
Psychiatrische Erkrankungen	Alpträume, Schlaflosigkeit	Gelegentlich	-	-
	Depression	-	Nicht bekannt*	-
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig	-	Häufig
	Schwindelgefühl	Gelegentlich	Nicht bekannt*	-
	Hypästhesie, Störung der Geschmackswahrnehmung, Amnesie	Gelegentlich	-	-
	Parästhesie	Gelegentlich	Nicht bekannt*	Gelegentlich
	Periphere Neuropathie	Selten	-	-
	Myasthenia gravis	Nicht bekannt	-	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen	Gelegentlich	-	-
	Sehstörung	Selten	-	-
	Okuläre Myasthenie	Nicht bekannt	-	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	Gelegentlich	-	-
	Hörverlust	Sehr selten	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pharyngolaryngealschmerzen, Epistaxis	Häufig	-	-
	Husten	-	Gelegentlich	-
	Dyspnoe	-	Nicht bekannt*	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Flatulenz, Diarrhö	Häufig	Häufig	-
	Obstipation	Häufig	Nicht bekannt*	-
	Übelkeit, Dyspepsie	Häufig	Gelegentlich	-
	Erbrechen, Aufstoßen	Gelegentlich	-	-
	Pankreatitis	Gelegentlich	Nicht bekannt*	-
	Abdominalschmerzen	Gelegentlich	Häufig	-
	Gastroösophageale Refluxerkrankung	-	Gelegentlich	-
	Mundtrockenheit, Gastritis	-	-	Gelegentlich

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit		
		Atorvastatin	Ezetimib	Ezetimib + Statin
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis	Gelegentlich	Nicht bekannt*	-
	Cholestase	Selten	-	-
	Leberversagen	Sehr selten	-	-
	Cholelithiasis, Cholezystitis	-	Nicht bekannt*	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus	Gelegentlich	-	Gelegentlich
	Alopezie	Gelegentlich	-	-
	Angioneurotisches Ödem bullöse Dermatitis einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse	Selten	-	-
	Erythema multiforme	Selten	Nicht bekannt*	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Muskelspasmen	Häufig	Gelegentlich	-
	Schwellung an den Gelenken	Häufig	-	-
	Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen	Häufig	-	Gelegentlich
	Muskelermüdung	Gelegentlich	-	-
	Muskelschwäche	Gelegentlich	-	Gelegentlich
	Nackenschmerzen	Gelegentlich	Gelegentlich	-
	Myalgie	Häufig	Nicht bekannt*	Häufig
	Myositis, Tendinopathie (gelegentlich bis hin zu Sehnenruptur)	Selten	-	-
	Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie	Nicht bekannt	-	-
	Myopathie/Rhabdomyolyse/ Muskelriss	Selten	Nicht bekannt*	-
Lupus-ähnliches Syndrom	Sehr selten	-	-	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gynäkomastie	Sehr selten	-	-
Gefäßerkrankungen	Hitzewallung, Hypertonie	-	Gelegentlich	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem,	Gelegentlich	-	Gelegentlich
	Asthenie	Gelegentlich	Nicht bekannt*	Gelegentlich
	Schmerzen im Brustkorb	Gelegentlich	Gelegentlich	-
	Ermüdung (Fatigue)	Gelegentlich	Häufig	-
	Unwohlsein, Fieber	Gelegentlich	-	-
	Schmerzen	-	Gelegentlich	-
Untersuchungen	Leberfunktionstest anomal, Kreatinkinase im Blut erhöht	Häufig	-	-
	Leukozyten im Urin positiv	Gelegentlich	-	-
	ALT und/oder AST erhöht	-	Gelegentlich	Häufig
	Kreatinphosphokinase (CPK) im Blut erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberfunktionstest anomal	-	Gelegentlich	-

* Nach Markteinführung (mit oder ohne Statin)

erhöhte Triglyzeridwerte, bestehende Hypertonie)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

Ezetimib

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

an Ratten und Mäusen sowie von 3.000 mg Ezetimib/kg an Hunden keine toxischen Effekte beobachtet.

Atorvastatin

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Hohe Cholesterinwerte im Blut stammen aus der intestinalen Resorption und der endogenen Biosynthese. Ezetimib/Atorvastatin Mylan enthält Ezetimib und Atorvastatin, zwei lipidsenkende Wirkstoffe mit komplementären Wirkmechanismen.

Ezetimib

Ezetimib gehört zu einer neuen Klasse von lipidsenkenden Wirkstoffen und hemmt selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen. Ezetimib ist nach oraler Einnahme wirksam und sein Wirkmechanismus unterscheidet sich von dem anderer lipidsenkender Wirkstoffklassen (z. B. Statine, Gallensäure-bindende Wirkstoffe [Harze], Fibrate und Phytosterine). Das molekulare Target von Ezetimib ist der Steroltransporter, Niemann-Pick-C1 Like 1 (NPC1L1) Protein, welches für die intestinale Aufnahme von Cholesterin und Phytosterinen verantwortlich ist.

Ezetimib lagert sich am Bürstensaum des Dünndarms an und hemmt die Cholesterinresorption, was zu einem verminderten Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber führt. Statine reduzieren die Cholesterinsynthese in der Leber und gemeinsam führen diese unterschiedlichen Wirkungsmechanismen zu einer komplementären Cholesterinsenkung. In einer zweiwöchigen klinischen Studie an 18 Patienten mit Hypercholesterinämie hemmte Ezetimib im Vergleich zu Placebo die intestinale Cholesterinresorption um 54 %.

Eine Reihe von präklinischen Studien wurde durchgeführt, um die Selektivität von Ezetimib für die Hemmung der Cholesterinresorption zu bestimmen. Ezetimib hemmte die Resorption von radioaktiv markiertem [¹⁴C]Cholesterin ohne Wirkung auf die Resorption von Triglyceriden, Fettsäuren, Gallensäuren, Progesteron, Ethinyloestradiol oder der fettlöslichen Vitamine A und D.

Atorvastatin

Atorvastatin ist ein selektiver und kompetitiver Inhibitor der Cholesterinsynthese in der Leber. Es hemmt die HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbestimmend die Umsetzung von 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Coenzym-A zu Mevalonsäure, einer Vorstufe von Sterolen einschließlich Cholesterin. Triglyceride und Cholesterin werden in der Leber in Very Low Density Lipoproteine (VLDL), so genannte Transportproteine, eingebaut. Diese Transportproteine werden zum weiteren Transport von Cholesterin 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 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 Triglyceriden (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.

Das Kombinationspräparat senkt somit erhöhte Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, Triglyceriden, non-HDL-Cholesterin und erhöht HDL-Cholesterin durch die duale Hemmung der Cholesterinresorption und -synthese.

Klinische Wirksamkeit

Primäre Hypercholesterinämie

In einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie erhielten insgesamt 148 Männer und Frauen mit primärer Hypercholesterinämie und koronarer Herzkrankheit (KHK) randomisiert über 6 Wochen entweder Ezetimib 10 mg + Atorvastatin 10 mg (Ezetimib + Atorvastatin; n = 72) oder Placebo/Atorvastatin 10 mg (Atorvastatin; n = 76). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die mittlere prozentuale Veränderung des LDL-Cholesterins vom Ausgangswert bis zum Ende der Studie. Nach 6 Wochen führte die Behandlung mit Ezetimib + Atorvastatin zu einer signifikant größeren adjustierten mittleren Veränderung des LDL-Cholesterins bezogen auf den Ausgangswert im Vergleich zur Atorvastatin-Monotherapie (–50,5 % vs. –36,5 %; p < 0,0001). Dies entspricht einer zusätzlichen Reduktion um 14,1 % (95 % KI –17,90, –10,19) des LDL-Cholesterins. Ein signifikant höherer Anteil der Patienten unter Behandlung mit Ezetimib + Atorvastatin erreichte den neuen von den Joint British Societies (JBS 2) empfohlenen Zielwert für LDL-Cholesterin von < 2 mmol/l (62 % vs. 12 % unter Behandlung mit Atorvastatin allein; p < 0,0001) und den minimalen Behandlungsstandard der JBS 2 von < 3 mmol/l (93 % vs. 79 % unter Behandlung mit Atorvastatin allein). Die Wahrscheinlichkeit, die Zielwerte des LDL-Cholesterins zu erreichen, war bei Patienten, die Ezetimib + Atorvastatin erhielten, 12-mal höher (Odds Ratio 12,1; 95 % KI 5,8, 25,1; p < 0,0001) als unter Monotherapie mit Atorvastatin.

In einer Metaanalyse (AI, 2018) der Kombinationstherapie mit Ezetimib und Atorvastatin vs. einer Monotherapie mit Atorvastatin wurden 17 Studien mit 5.206 Teilnehmern ausgewertet. Bei allen Studien handelte es sich um randomisierte Parallelgruppenstudien mit einer Dauer von mehr als 4 Wochen, 9 Studien waren doppelblinde Studien. In die Studien aufgenommen wurden Patienten mit einem LDL-Cholesterinspiegel > 70 mg/dl

(1,81 mmol/l) (hohes Risiko für eine koronare Herzkrankheit) oder mit Hypercholesterinämie. Die Veränderung von LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Gesamtcholesterin wurde in 17 Studien untersucht, in 15 Studien die Veränderung der Triglyzeride. Die Vergleiche umfassten außerdem 4 Dosierungsschemata: Die Kombinationstherapie aus Ezetimib (10 mg) und Atorvastatin (10 mg) vs. Atorvastatin-Monotherapie (20 mg); Ezetimib 10 mg + Atorvastatin 10 mg vs. Atorvastatin 10 mg; Ezetimib 10 mg + Atorvastatin 20 mg vs. Atorvastatin 40 mg; Ezetimib 10 mg + Atorvastatin 40 mg vs. Atorvastatin 80 mg. Im Vergleich zur Monotherapie mit Atorvastatin war die Gesamtwirksamkeit der Kombinationstherapie mit Ezetimib und Atorvastatin signifikant bezogen auf die Senkung des LDL-Cholesterins (Unterschied im Mittel = –15,38, 95 % KI: –16,17 bis –14,60; I² = 26,2 %, n = 17 Studien), des Gesamtcholesterins (Unterschied im Mittel = –9,51, 95 % KI: –10,28 bis –8,74; I² = 33,7 %, n = 17 Studien) und der Triglyzeride (Unterschied im Mittel = –6,42, 95 % KI: –7,78 bis –5,06; I² = 0 %, n = 15 Studien). Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie bezogen auf eine Erhöhung des HDL-Cholesterins war insgesamt ebenfalls signifikant (Unterschied im Mittel = 0,95, (95 % KI: 0,34 bis 1,57; I² = 0 %, n = 17 Studien).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Ezetimib

Nach oraler Gabe wird Ezetimib rasch resorbiert und weitgehend zu einem pharmakologisch aktiven Phenol-Glukuronid (Ezetimib-Glukuronid) konjugiert. Die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird nach 1–2 Stunden für Ezetimib-Glukuronid und nach 4–12 Stunden für Ezetimib erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ezetimib kann nicht bestimmt werden, da die Substanz in wässrigen Lösungen, welche zur Injektion geeignet sind, praktisch unlöslich ist.

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

Atorvastatin

Nach oraler Gabe wird Atorvastatin rasch resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird nach 1–2 Stunden erreicht. Das Ausmaß der Resorption steigt proportional zur Atorvastatindosis an. Nach oraler Gabe beträgt die relative Bioverfügbarkeit von Atorvastatin-Tabletten 95–99 % im Vergleich zur 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 Mukosa und/oder dem hepatischen First-Pass-Effekt zugeschrieben.

Ezetimib/Atorvastatin Mylan Filmtabletten

Verteilung

Ezetimib

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

Atorvastatin

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

Biotransformation

Ezetimib

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

Atorvastatin

Atorvastatin wird mittels Cytochrom P450 3A4 zu ortho- und para-hydroxylierten Derivaten und verschiedenen Beta-Oxidationsprodukten metabolisiert. Neben anderen Stoffwechselwegen werden diese Stoffwechselprodukte durch Glukuronidierung weiter metabolisiert. Die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase durch die ortho- und para-hydroxylierten Metaboliten *in vitro* ist äquivalent zur Hemmung durch Atorvastatin. Annähernd 70 % der systemisch verfügbaren hemmenden Wirkung auf die HMG-CoA-Reduktase wird den aktiven Metaboliten zugeschrieben.

Elimination

Ezetimib

Nach oraler Gabe von 20 mg radioaktiv markiertem [¹⁴C]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. 20–30 Stunden.

Kinder und Jugendliche

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

Ezetimib

Resorption und Metabolisierung von Ezetimib sind bei Kindern und Jugendlichen (10–18 Jahre) ähnlich wie bei Erwachsenen. Bezogen auf das Gesamt-Ezetimib gibt es hinsichtlich der Pharmakokinetik keine Unterschiede zwischen Jugendlichen und Erwachsenen. Pharmakokinetische Daten für Kinder unter 10 Jahren liegen nicht vor.

Atorvastatin

Im Rahmen einer 8-wöchigen Open-Label-Studie wurden Kinder und Jugendliche (Tanner-Stadium I, n = 15; Tanner-Stadium II, n = 24) im Alter von 6–17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und Ausgangswerten von LDL-Cholesterin von ≥ 4 mmol/l behandelt und erhielten einmal täglich entweder Atorvastatin 5 mg oder 10 mg als Kautablette bzw. 10 mg oder 20 mg als Filmtablette. Das Körpergewicht war die einzige signifikante Kovariable des Population-PK-Modells.

Nach allometrischer Skalierung nach dem Körpergewicht schien die orale Clearance von Atorvastatin bei Kindern und Jugendlichen ähnlich zu sein wie die bei Erwachsenen. Über den gesamten Expositionsbereich von Atorvastatin und Ortho-Hydroxyatorvastatin wurde eine konsistente Abnahme von LDL-Cholesterin und Gesamtcholesterin beobachtet.

Ältere Patienten

Ezetimib

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

Atorvastatin

Die Plasmaspiegel von Atorvastatin und der aktiven Metaboliten sind bei älteren Probanden höher als bei jüngeren erwachsenen Probanden, wobei die Wirkung auf die Lipidspiegel vergleichbar ist mit den Beobachtungen bei jüngeren Patienten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Ezetimib

Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score 5 oder 6) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib ca. 1,7-mal größer als jene bei gesunden Probanden. In einer 14-tägigen Mehrfachdosisstudie (10 mg pro Tag) bei Patienten mit moderater Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score 7–9) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib

am 1. und am 14. Tag ca. 4-mal größer als die von gesunden Probanden. Für Patienten mit leichter Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da die Folgen einer erhöhten Exposition mit Ezetimib bei Patienten mit moderater oder mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score > 9) nicht bekannt sind, wird Ezetimib für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Atorvastatin

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Ezetimib

Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (n = 8; mittlere Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min/1,73 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 12fach höhere Exposition mit Gesamt-Ezetimib.

Atorvastatin

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

Geschlecht

Ezetimib

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

Atorvastatin

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

SLCO1B1-Polymorphismus

Atorvastatin

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

Auswirkungen auf die Wirksamkeit sind nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ezetimib

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

Atorvastatin

In vier *In-vitro*-Tests und einem *In-vivo*-Testsystem zeigte Atorvastatin kein mutagenes oder klastogenes Potenzial. Bei Ratten erwies sich Atorvastatin als nicht karzinogen. Bei Mäusen kann es jedoch bei hohen Dosen (die zu einer 6- bis 11-fach höheren AUC_{0-24h} führen, als mit der höchsten empfohlenen Dosis beim Menschen erreicht wird) zu hepatozellulären Adenomen bei den männlichen Tieren und bei den weiblichen Versuchstieren zu hepatozellulären Karzinomen. Aus tierexperimentellen Studien gibt es Hinweise, dass HMG-CoA-Reduktase-Hemmer die Entwicklung von Embryo oder Fötus beeinflussen können. Bei Ratten, Kaninchen und Hunden beeinflusste Atorvastatin die Fertilität nicht und war nicht teratogen. Bei maternal toxischen Dosen wurde jedoch bei Ratten und Kaninchen eine fötotoxische Wirkung beobachtet. Bei einer Exposition des Muttertiers mit hohen Atorvastatin-Dosen kam es bei Ratten zu einer verzögerten Entwicklung und einer verringerten Überlebensrate des Nachwuchses. Bei Ratten ergaben sich Hinweise auf eine Plazentagängigkeit. Die Atorvastatin-Konzentrationen sind bei Ratten im Plasma und der Milch ähnlich. Ob Atorvastatin oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch ausgeschieden werden, ist nicht bekannt.

Koadministration von Ezetimib und Statinen

In Koadministrationsstudien mit Ezetimib und Statinen (Atorvastatin eingeschlossen) wurden im Wesentlichen die toxischen Effekte beobachtet, die typischerweise mit Statinen zusammenhängen. Manche toxischen Effekte waren stärker ausgeprägt als sie bei alleiniger Gabe von Statinen beobachtet werden. Dieses wird auf pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen bei der Koadministrationsbehandlung zurückgeführt. Derartige Interaktionen traten in den klinischen Studien nicht auf. Myopathien traten bei Ratten nur bei Exposition mit Dosen auf, die um ein Mehrfaches über der

humantherapeutischen Dosis lagen (ca 20-facher AUC-Level für Statine und 500- bis 2000-facher AUC-Level für die aktiven Metaboliten). In einer Reihe von *In-vivo*- und *In-vitro*-Assays zeigte Ezetimib zusammen mit Statinen kein genotoxisches Potenzial. Die gemeinsame Gabe von Ezetimib und Statinen war bei Ratten nicht teratogen. Bei trächtigen Kaninchen wurde eine geringe Anzahl von Skelettmissbildungen (Blockwirbelbildung an Brust- und Schwanzwirbeln, verminderte Anzahl von Schwanzwirbeln) beobachtet. Die Koadministration von Ezetimib mit Lovastatin führte zu embryolethalen Effekten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Mannitol (Ph. Eur.)
Calciumcarbonat
Croscarmellose-Natrium
Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.)
Polysorbat 80
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Povidon K29/32
Natriumdodecylsulfat

Filmüberzug

Ezetimib/Atorvastatin Mylan 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg:

Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 4000

Ezetimib/Atorvastatin Mylan 10 mg/80 mg

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Talkum
Macrogol 400
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ezetimib/Atorvastatin Mylan 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg Filmtabletten
OPA/Al/PVC//Aluminium-Blisterpackungen mit 10, 30, 90 und 100 Filmtabletten.

Ezetimib/Atorvastatin Mylan 10 mg/80 mg Filmtabletten

OPA/Al/PVC//Aluminium-Blisterpackungen mit 10, 30, Mehrfachpackung mit 90 (2 Packungen zu 45) und Mehrfachpackung mit 100 (2 Packungen zu 50) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatri HealthCare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Ezetimib/Atorvastatin Mylan 10 mg/10 mg Filmtabletten: 7000430.00.00
Ezetimib/Atorvastatin Mylan 10 mg/20 mg Filmtabletten: 7000431.00.00
Ezetimib/Atorvastatin Mylan 10 mg/40 mg Filmtabletten: 7000432.00.00
Ezetimib/Atorvastatin Mylan 10 mg/80 mg Filmtabletten: 7000433.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

14.03.2022

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023 (2)

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt