

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

EzeAtorva HEXAL 10 mg/10 mg Hartkapseln

EzeAtorva HEXAL 10 mg/20 mg Hartkapseln

EzeAtorva HEXAL 10 mg/40 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

EzeAtorva HEXAL 10 mg/10 mg Hartkapseln

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

EzeAtorva HEXAL 10 mg/20 mg Hartkapseln

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

EzeAtorva HEXAL 10 mg/40 mg Hartkapseln

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

Sonstige Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede EzeAtorva HEXAL 10 mg/10 mg Hartkapsel enthält 13 mg Saccharose.

Jede EzeAtorva HEXAL 10 mg/20 mg Hartkapsel enthält 26 mg Saccharose.

Jede EzeAtorva HEXAL 10 mg/40 mg Hartkapsel enthält 51,5 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

EzeAtorva HEXAL 10 mg/10 mg Hartkapseln:

Unmarkierte, selbstschließende, Größe 0 Hartkapseln mit karamellfarbiger Kappe und gelbem Körper, gefüllt mit Pellets und einer Tablette. Die Länge der Kapsel ist ungefähr 21,7 mm.

EzeAtorva HEXAL 10 mg/20 mg Hartkapseln:

Unmarkierte, selbstschließende, Größe 0 Hartkapseln mit rotbrauner Kappe und gelbem Körper, gefüllt mit Pellets und einer Tablette. Die Länge der Kapsel ist ungefähr 21,7 mm.

EzeAtorva HEXAL 10 mg/40 mg Hartkapseln:

Unmarkierte, selbstschließende, Größe 0 Hartkapseln mit dunkelbrauner Kappe und gelbem Körper, gefüllt mit Pellets und einer Tablette. Die Länge der Kapsel ist ungefähr 21,7 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

EzeAtorva HEXAL Hartkapseln sind angezeigt begleitend zu einer Diät als Substitutionstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie, die bereits mit den einzelnen Substanzen, die gleichzeitig in der gleichen Dosis als separate Produkte wie in der Kombination mit fester Dosis gegeben werden, angemessen kontrolliert werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

EzeAtorva HEXAL ist bei erwachsenen Patienten angezeigt, deren Hypercholesterinämie mit separat verabreichten Monokomponenten-Arzneimitteln in den gleichen Dosen wie die empfohlene Kombination angemessen kontrolliert wird.

Der Patient sollte eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten, die er auch während der Therapie mit EzeAtorva HEXAL fortsetzen sollte.

Die empfohlene Dosierung ist eine Kapsel der entsprechenden Wirkstärke pro Tag, mit oder ohne Nahrung. EzeAatorva HEXAL ist nicht für die Ersttherapie geeignet. Es sollte die Einleitung der Behandlung oder, falls nötig, die Dosisanpassung nur durch getrennte Gabe der einzelnen Wirkstoffe durchgeführt werden, und erst nach Einstellung der geeigneten Dosen ist die Umstellung auf die Fixkombination der entsprechenden Wirkstärke möglich.

Gleichzeitige Verabreichung mit Gallensäurebindern

EzeAatorva HEXAL soll entweder ≥ 2 Stunden vor oder ≥ 4 Stunden nach dem Gallensäurebinder eingenommen werden.

Gleichzeitige Verabreichung mit anderen Arzneimitteln

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

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EzeAatorva HEXAL bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

EzeAatorva HEXAL wird bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (Child-Pugh > 7 , siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). EzeAatorva HEXAL ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

EzeAatorva HEXAL kann als Einzeldosis zu jeder Tageszeit mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

EzeAatorva HEXAL ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder bei unklarer, anhaltender Erhöhung der Transaminasen auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes (ULN).
- während der Schwangerschaft und Stillzeit, sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).
- 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 Monotherapie mit Ezetimib sowie sehr selten nach Zugabe von Ezetimib zu anderen Arzneimitteln berichtet, die für ein erhöhtes Rhabdomyolyserisiko bekannt sind.

EzeAatorva HEXAL enthält Atorvastatin. Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren kann auch Atorvastatin in seltenen Fällen die Skelettmuskulatur beeinträchtigen und 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 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). EzeAatorva HEXAL sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

Vor Beginn der Therapie

EzeAatorva HEXAL sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse verordnet werden. Eine Bestimmung der CPK sollte vor Behandlungsbeginn in den folgenden Fällen durchgeführt werden:

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

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

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

Messung der Kreatinphosphokinase (CPK)

Die Kreatinphosphokinase 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 gebeten werden, Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe und Muskelschwäche unverzüglich zu melden, besonders wenn diese mit Unwohlsein und Fieber einhergehen.
- Wenn solche Symptome auftreten, während ein Patient mit EzeAatorva HEXAL behandelt wird, sollten die CPK-Werte gemessen werden. Wenn diese Werte signifikant erhöht sind (> das Fünffache des oberen Normwertes), sollte die Behandlung abgebrochen werden.
- Bei schweren muskulären Symptomen 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 Atorvastatin oder mit einem anderen statinhaltigen Produkt in der jeweils niedrigsten Dosis und unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden.
- Die Einnahme von EzeAatorva HEXAL muss abgebrochen werden, wenn die CPK-Werte klinisch signifikant erhöht sind (> das Zehnfache des oberen Normwertes) oder falls eine Rhabdomyolyse diagnostiziert oder vermutet wird.
- In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika der IMNM sind anhaltende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen, positive Anti-HMG-CoA-Reduktase-Antikörper und Verbesserung durch Immunsuppressiva.

Gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln

Aufgrund des in EzeAatorva HEXAL enthaltenen Wirkstoffs Atorvastatin ist das Risiko von Rhabdomyolyse erhöht, wenn EzeAatorva HEXAL 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, usw.). Das Risiko von Myopathie kann ebenfalls erhöht sein bei gemeinsamer Anwendung von Gemfibrozil und anderen Fibraten, Virostatika zur Behandlung von Hepatitis C (HCV) (z. B. Boceprevir, Telaprevir,

Elbasvir/Grazoprevir, Ledipasvir/Sofosbuvir), Erythromycin, Niacin oder Ezetimib. Wenn es möglich ist, sind alternative Therapien (ohne Wechselwirkungen) anstelle dieser Arzneimittel in Betracht zu ziehen. (Siehe Abschnitt 4.8.)

Falls eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel mit EzeAtorva HEXAL 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 EzeAtorva HEXAL empfohlen. Im Falle von potenten CYP3A4-Inhibitoren sollte außerdem eine niedrigere Anfangsdosis von Atorvastatin in Betracht gezogen und die Patienten angemessen klinisch überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Atorvastatin darf nicht zusammen mit systemischen Darreichungsformen von Fusidinsäure gegeben werden, auch nicht innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen der Therapie mit Fusidinsäure. Bei Patienten, bei denen die systemische Gabe von Fusidinsäure 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 von Rhabdomyolyse berichtet (darunter einige Fälle mit Todesfolge) (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn sie irgendwelche Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.

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

In Ausnahmefällen, wenn eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig ist, wie z. B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von EzeAtorva HEXAL mit Fusidinsäure nur im Einzelfall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Leberenzyme

In kontrollierten klinischen Studien zur gemeinsamen Anwendung wurden bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit einem Statin erhielten, Erhöhungen der Transaminasenwerte ($\geq$ das Dreifache des oberen Normwertes) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Leberfunktionstests sollten vor dem Beginn der Behandlung mit EzeAtorva HEXAL als auch anschließend in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Leberfunktionstests sollten bei Patienten durchgeführt werden, die irgendwelche 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 EzeAtorva HEXAL empfohlen.

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Aufgrund fehlender Daten zu Auswirkungen einer erhöhten Exposition von Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberinsuffizienz wird EzeAtorva HEXAL 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 EzeAtorva HEXAL nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Ciclosporin

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

Antikoagulanzen

Bei gemeinsamer Anwendung von EzeAtorva HEXAL mit Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion sollte die „International Normalized Ratio“ (INR) entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Interstitielle Lungenkrankheit

Bei einigen Statinen wurden, besonders bei Langzeittherapien, 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 ausgewogen 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.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose als Zucker-Stärke-Pellets. Jede EzeAtorva HEXAL 10 mg/10 mg Hartkapsel enthält 13 mg, jede EzeAtorva HEXAL 10 mg/20 mg Hartkapsel enthält 26 mg und jede EzeAtorva HEXAL 10 mg/40 mg Hartkapsel enthält 51,5 mg Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d. h., es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Atorvastatin, einer der Wirkstoffe von EzeAtorva HEXAL Hartkapsel, wird durch das Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 (CYP3A4) metabolisiert und ist ein Substrat der hepatischen Transporter, der organische Anionen transportierenden Polypeptide 1B1 (OATP1B1) und 1B3 (OATP1B3). Metaboliten von Atorvastatin sind Substrate von OATP1B1. Atorvastatin ist außerdem als Substrat von Efflux-Transporter P-Glykoprotein (P-gp) und BCRP (breast cancer resistance protein) identifiziert, wodurch die intestinale Absorption und biliäre Ausscheidung von Atorvastatin begrenzt sein können (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 Risiko von Myopathie 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 Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

EzeAtorva HEXAL

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf EzeAtorva HEXAL

Ezetimib

Antazida: Die gemeinsame Anwendung mit Antazida verminderte die Absorptionsrate von Ezetimib, beeinflusste aber nicht die Bioverfügbarkeit von Ezetimib. Der verminderten Absorptionsrate 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 EzeAtorva HEXAL mit Colestyramin kann 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 auf eine stabile Ciclosporin-Dosis eingestellt waren, zeigte nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib eine 3,4-fache Zunahme der mittleren AUC von Gesamt-Ezetimib (Bereich von 2,3- bis 7,9-fach) verglichen mit einer gesunden Kontrollpopulation einer anderen Studie (n = 17) unter Ezetimib allein. In einer anderen Studie wies ein Patient nach einer Nierentransplantation mit schwerer Niereninsuffizienz, der Ciclosporin und mehrere andere Arzneimittel erhielt, eine 12-fach größere Gesamt-Ezetimib-Exposition auf im Vergleich zu den anderen Kontrollpersonen unter Ezetimib allein. In einer zweiphasigen Cross-Over-Studie mit 12 gesunden Probanden führte die tägliche Anwendung von 20 mg Ezetimib über 8 Tage mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin am 7. Tag 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 sollte im Rahmen einer Therapie mit Ciclosporin

mit Vorsicht begonnen werden. Die Ciclosporinspiegel sollten bei Patienten überwacht werden, die EzeAtoiva HEXAL Hartkapseln und Ciclosporin erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

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

Atorvastatin

CYP3A4-Inhibitoren: Für potente CYP3A4- Inhibitoren wurde gezeigt, dass sie zu einer deutlichen Erhöhung der Atorvastatinspiegel führen (siehe Tabelle 1 und weitere spezielle Informationen unten). Die gemeinsame Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, einige Virostatika zur Behandlung von HCV [z. B. Elbasvir/Grazoprevir] und HIV-Protease-Inhibitoren wie Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir, usw.) sollte nach Möglichkeit 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 Risiko von Myopathie wurde bei der Anwendung von Erythromycin in Kombination mit Statinen beobachtet. Interaktionsstudien zur Untersuchung der Wirkungen von Amiodaron oder Verapamil auf Atorvastatin wurden nicht durchgeführt. Sowohl Amiodaron als auch Verapamil sind bekannt dafür, die Aktivität von CYP3A4 zu hemmen, sodass eine gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin zu einer erhöhten Exposition an Atorvastatin führen kann. Deshalb sollte bei gemeinsamer Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren eine niedrigere Maximaldosis von Atorvastatin in Betracht gezogen und die Patienten angemessen klinisch überwacht werden. Eine angemessene klinische Überwachung wird bei Behandlungsbeginn oder nachfolgenden Dosisanpassungen des Inhibitors empfohlen.

Brustkrebs-Resistenz Protein-Inhibitoren (BCRP-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 Risiko von Myopathie 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 EzeAtoiva HEXAL 10 mg/20 mg Hartkapsel bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel mit den Wirkstoffen Elbasvir oder Grazoprevir erhalten, nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Cytochrom P450 3A4-Induktoren: Die gemeinsame Anwendung von Atorvastatin mit Cytochrom P450 3A4-Induktoren (z. B. Efavirenz, Rifampicin, Johanniskraut) kann zu schwankenden Senkungen der Plasmaspiegel von Atorvastatin führen. Aufgrund des dualen Wechselwirkungsmechanismus von Rifampicin (Cytochrom P450 3A4-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 Senkung der Plasmaspiegel von Atorvastatin in Zusammenhang gebracht wurde. Die Auswirkungen von Rifampicin auf Atorvastatinspiegel in Hepatozyten sind jedoch nicht bekannt und falls eine gemeinsame Anwendung nicht vermieden werden kann, sollten die Patienten sorgfältig im Hinblick auf die Wirksamkeit überwacht werden.

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

Die Anwendung von Atorvastatin wird bei Patienten, die Letemovir zusammen mit Ciclosporin einnehmen, nicht empfohlen (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. Wenn die gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die niedrigste Dosis von Atorvastatin zur Erreichung des therapeutischen Ziels angewendet und die Patienten angemessen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Colestipol: Bei der gemeinsamen Anwendung von Colestipol mit Atorvastatin waren die Plasmaspiegel von Atorvastatin und seiner aktiven Metaboliten erniedrigt (um ca. 25%). Die lipidsenkende Wirkung war hingegen höher bei der gemeinsamen Anwendung von Atorvastatin und Colestipol im Vergleich zur jeweiligen alleinigen Anwendung der beiden Arzneimittel.

Fusidinsäure: Das Risiko von 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 EzeAtoRva HEXAL 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.

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

Wirkungen von EzeAtoRva HEXAL Hartkapseln auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Ezetimib

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

In klinischen Studien bezüglich Wechselwirkungen hatte Ezetimib keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dapson, Dextromethorphan, Digoxin, oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Glipizid, Tolbutamid oder Midazolam während der gleichzeitigen Anwendung.

Cimetidin, zusammen mit Ezetimib verabreicht, hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ezetimib.

Antikoagulanzen: In einer Studie mit 12 gesunden erwachsenen Männern hatte die gemeinsame Anwendung von Ezetimib (10 mg einmal täglich) keine signifikante Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von Warfarin und auf die Prothrombinzeit. Nach Markteinführung wurde jedoch über Erhöhungen der „International Normalized Ratio“ (INR) bei Patienten unter Warfarin- oder Fluindion- Therapie berichtet, die zusätzlich Ezetimib erhielten. Bei gemeinsamer Anwendung von EzeAtoRva HEXAL mit Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion sollte die „International Normalized Ratio“ (INR) entsprechend überwacht werden (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 entsprechend 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 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.

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

Gemeinsam angewandetes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	Veränderung der AUC ^{&}	Klinische Empfehlungen [#]
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 Tage (Tage 14 bis 21)	40 mg an Tag 1, 10 mg an Tag 20,	9,4	In Fällen, wenn die gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin notwendig ist, ist eine Tageshöchst-dosis von 10 mg Atorvastatin nicht zu überschreiten. Klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.
Telaprevir 750 mg alle 8 Stunden, 10 Tage	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporin 5,2 mg/kg/Tag, gleichbleibende Dosis	10 mg OD über 28 Tage	8,7	
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 Tage	10 mg OD über 7 Tage	8,3	Eine gemeinsame Anwendung mit Präparaten, die Glecaprevir oder Pibrentasvir enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 Tage	20 mg OD 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 BID, 9 Tage	80 mg OD über 8 Tage	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir 300 mg BID von Tag 5 bis 7 mit Anstieg auf 400 mg BID an Tag 8), an den Tagen 4 bis 18 jeweils 30 Minuten nach der Gabe von Atorvastatin	40 mg OD über 4 Tage	3,9	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 BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 Tage	10 mg OD über 4 Tage	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 Tage	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 Tage	10 mg OD über 4 Tage	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 Tage	10 mg OD über 4 Tage	2,3	
Letermovir 480 mg OD, 10 Tage	20 mg SD	3,29	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Präparaten, die Letermovir enthalten, sollte die Tagesdosis von Atorvastatin 20 mg nicht überschreiten.

Gemeinsam angewendetes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	Veränderung der AUC ^{&}	Klinische Empfehlungen [#]
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 Tage	10 mg SD	1,95	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Präparaten, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, sollte die Tagesdosis von Atorvastatin 20 mg nicht überschreiten.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 Tage	10 mg OD über 28 Tage	1,74	Keine besondere Empfehlung.
Grapefruitsaft, 240 ml OD*	40 mg SD	1,37	Der Genuss von größeren Mengen Grapefruitsaft bei gleichzeitiger Einnahme von Atorvastatin wird nicht empfohlen.
Diltiazem 240 mg OD, 28 Tage	40 mg SD	1,51	Nach Behandlungsbeginn oder nach Dosisanpassungen von Diltiazem wird eine angemessene klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Erythromycin 500 mg QID, 7 Tage	10 mg SD	1,33	Ein Absenken der Maximaldosis und die klinische Überwachung der Patienten werden empfohlen.
Amlodipin 10 mg, Einzeldosis	80 mg SD	1,18	Keine besondere Empfehlung.
Cimetidin 300 mg QID, 2 Wochen	10 mg OD über 2 Wochen	1,00	Keine besondere Empfehlung.
Colestipol 10 g BID, 24 Wochen	40 mg OD über 8 Wochen	0,74**	Keine besondere Empfehlung.
Antazida-Suspension von Magnesium- und Aluminiumhydroxiden, 30 ml QID, 17 Tage	10 mg OD über 15 Tage	0,66	Keine besondere Empfehlung.
Efavirenz 600 mg OD, 14 Tage	10 mg über 3 Tage	0,59	Keine besondere Empfehlung.
Rifampicin 600 mg OD, 7 Tage (gemeinsame Gabe)	40 mg SD	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 OD, 5 Tage (zeitversetzte Gabe)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 Tage	40 mg SD	1,35	Eine niedrigere Anfangsdosis und klinische Überwachung der Patienten werden empfohlen.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 Tage	40 mg SD	1,03	Eine niedrigere Anfangsdosis und klinische Überwachung der Patienten werden empfohlen.

Gemeinsam angewendetes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	Veränderung der AUC ^{&}	Klinische Empfehlungen [#]
Boceprevir 800 mg TID, 7 Tage	40 mg SD	2,3	Eine niedrigere Anfangsdosis und klinische Überwachung der Patienten werden empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung mit Boceprevir ist eine Tageshöchstdosis von 20 mg Atorvastatin nicht zu überschreiten.

[&] Als x-fache Veränderung angegebene Daten (das Verhältnis von gemeinsamer Anwendung zu alleiniger 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, die über CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen können. Der Genuss von 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 von aktiven (Atorvastatin und Metaboliten) HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren um das 1,3-fache.

** Verhältnis basierend auf einer einzelnen Probe, die 8-16 Stunden nach der Dosis entnommen wurde.

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

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

Atorvastatin und Dosierung	Gemeinsam angewendetes Arzneimittel		
	Arzneimittel und Dosierung (mg)	Veränderung der AUC ^{&}	Klinische Empfehlungen
80 mg OD über 10 Tage	Digoxin 0,25 mg OD, 20 Tage	1,15	Patienten unter Digoxin sollten entsprechend überwacht werden.
40 mg OD über 22 Tage	Orales Kontrazeptivum OD, 2 Monate - Norethindron 1 mg - Ethinylestradiol 35 Mikrogramm	1,28 1,19	Keine besondere Empfehlung.
80 mg OD über 15 Tage	* Phenazon, 600 mg SD	1,03	Keine besondere Empfehlung.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 7 Tage	1,08	Keine besondere Empfehlung.
10 mg OD über 4 Tage	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 Tage	0,73	Keine besondere Empfehlung
10 mg OD über 4 Tage	Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 Tage	0,99	Keine besondere Empfehlung.

[&] Als x-fache Veränderung angegebene Daten (das Verhältnis von gemeinsamer Anwendung zu alleiniger Anwendung von Atorvastatin).

* Die gemeinsame Mehrfachgabe von Atorvastatin und Phenazon hatte nur geringe oder nicht erkennbare Auswirkungen auf die Ausscheidung von Phenazon.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

Ezetimib

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

Atorvastatin

Die Sicherheit von Atorvastatin bei Schwangeren ist bisher nicht belegt. Bei schwangeren Frauen wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit Atorvastatin durchgeführt. Es liegen seltene Berichte über angeborene Fehlbildungen nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Behandlung der Mutter mit Atorvastatin kann beim Fetus die Konzentration von Mevalonat, einem Vorprodukt der Cholesterinbiosynthese, verringern. Atherosklerose ist ein chronischer Prozess und das übliche Absetzen von Lipidsenkern während der Schwangerschaft sollte nur einen geringen Einfluss auf das Langzeitrisiko einer primären Hypercholesterinämie haben.

Atorvastatin sollte nicht bei Frauen angewendet werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten schwanger zu sein. Die Behandlung mit Atorvastatin muss für die Dauer der Schwangerschaft oder bis festgestellt ist, dass keine Schwangerschaft vorliegt, ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

EzeAto[®] HEXAL ist kontraindiziert während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.3).

Ezetimib

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

Atorvastatin

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

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Auswirkung von EzeAto[®] HEXAL auf die menschliche Fertilität vor. In Tierversuchen hatten Ezetimib oder Atorvastatin keine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität.

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

EzeAto[®] HEXAL hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass über Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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 ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA Systemorgan- klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis ¹				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie ¹		Thrombozytopenie ²
Erkrankungen des Immunsystems	allergische Reaktionen ¹			Anaphylaxie ¹	Überempfindlichkeit einschließlich Ausschlag, Urtikaria, Anaphylaxie und Angioödem ²
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	Hyperglykämie ¹	Hypoglykämie ¹ , Gewichtszunahme ¹ , Anorexie ¹ , verminderter Appetit ²			
Psychiatrische Erkrankungen		Alpträume ¹ , Schlaflosigkeit ¹			Depression ²
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ^{1,2}	Schwindelgefühl ¹ , Parästhesie ^{1,2} , Hypästhesie ¹ , Störung der Geschmacks- wahrnehmung ¹ , Amnesie ¹	periphere Neuropathie ¹		Myasthenia gravis, Schwindelgefühl ² ,
Augenerkran- kungen		Verschwommenes Sehen ¹	Sehstörungen ¹		Okuläre Myasthenie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus ¹		Hörverlust ¹	
Gefäßßerkran- kungen		Hitzewallung ² , Hypertonie ²			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pharyngolarynge- alschmerzen ¹ , Epistaxis ¹	Husten ²			Dyspnoe ²
Erkrankungen des Gastrointesti- naltrakts	Verstopfung ¹ , Flatulenz ^{1,2} , Dyspepsie ¹ , Übelkeit ¹ , Durchfall ^{1,2} , abdominale Beschwerden ²	Erbrechen ¹ , Schmerzen im Ober- und Unterbauch ¹ , Aufstoßen ¹ , Pankreatitis ¹ , Dyspepsie ² , gastroösophageale Refluxerkrankung ² , Übelkeit ² , Mundtrockenheit ² , Gastritis ²			Pankreatitis ² , Verstopfung ²
Leber- und Gallenerkran- kungen		Hepatitis ¹	Cholestase ¹	Leberversagen ¹	Hepatitis ² , Cholelithiasis ² , Cholezystitis ²

MedDRA Systemorgan-klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria ^{1,2} , Pruritus ^{1,2} , Hautausschlag ^{1,2} , Alopezie ¹	angioneurotisches Ödem ¹ , bullöse Dermatitis einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse ¹		Erythema multiforme ²
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie ^{1,2} , Arthralgie ¹ , Schmerzen in den Extremitäten ¹ , Muskelkrämpfe ¹ , Gelenkschwellung ¹ , Rückenschmerzen ¹	Nackenschmerzen ^{1,2} , Muskeler-müdung ^{1,2,3} , Arthralgie ² , Muskelkrämpfe ² , Rückenschmerzen ² , Schmerzen in den Extremitäten ²	Myopathie ¹ , Myositis ¹ , Rhabdomyolyse ¹ , Muskelriss ¹ , Tendinopathie, gelegentlich bis hin zur Sehnenruptur ¹	Lupus-ähnliches Syndrom ¹	immunvermittelte nekrotisierende Myopathie ¹ , Myopathie/Rhabdomyolyse ² (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust				Gynäkomastie ¹	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung ²	Unwohlsein ¹ , Asthenie ^{1,2} , Schmerzen im Brustkorb ^{1,2} , Schmerzen ² , peripheres Ödem ^{1,2} , Ermüdung ¹ , Fieber ¹			
Untersuchungen	Leberfunktionstest anomal ¹ , Kreatinphosphokinase im Blut erhöht ¹ , ALT und/oder AST erhöht ³	Leukozyten im Urin positiv ¹ , Kreatinphosphokinase (CPK) im Blut erhöht ² , Gamma-Glutamyltransferase erhöht ² , Leberfunktionstest anomal ²			

¹ Berichtet bei Atorvastatin

² Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Ezetimib (als Monotherapie oder in Kombination mit einem Statin) beobachtet wurden oder die nach Markteinführung unter Ezetimib allein oder zusammen mit einem Statin berichtet wurden. Nebenwirkungen wurden bei Patienten unter Ezetimib allein (n = 2396) häufiger als unter Placebo (n = 1159) oder bei Patienten unter Ezetimib in Kombination mit einem Statin (n = 11308) häufiger als unter einem Statin allein (n = 9361) beobachtet. Nebenwirkungen, welche nach Markteinführung berichtet wurden, beziehen sich auf die Anwendung von Ezetimib allein oder zusammen mit einem Statin.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Störungen der Sexualfunktion
- In Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4).
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², 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 über dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

EzeAtorva HEXAL

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

Atorvastatin

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoA- Reduktase-Hemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10BA05

EzeAtorva HEXAL Hartkapsel ist ein Lipidsenker, der selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmt und die endogene Cholesterinsynthese reduziert.

Wirkmechanismus

EzeAtorva HEXAL Hartkapseln

Das Cholesterin im Plasma stammt aus der intestinalen Resorption und der endogenen Synthese. EzeAtorva HEXAL Hartkapsel enthält Ezetimib und Atorvastatin, zwei lipidsenkende Wirkstoffe mit komplementären Wirkmechanismen. EzeAtorva HEXAL Hartkapsel senkt erhöhte Werte von Gesamtcholesterin (Total-C), LDL-Cholesterin (LDL-C), Apolipoprotein B (Apo B), Triglyzeriden (TG) und non-HDL-Cholesterin (non-HDL-C), und erhöht HDL-Cholesterin durch die duale Hemmung der Cholesterinresorption und -synthese.

Ezetimib

Ezetimib 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 bindenden Wirkstoffen [Harze], Fibrate und Phytosterine). Das molekulare Target von Ezetimib ist der Steroltransporter, das Niemann-Pick-C1 Like 1 (NPC1L1) Protein, das für die intestinale Aufnahme von Cholesterin und Phytosterinen verantwortlich ist.

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

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

Atorvastatin

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

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In kontrollierten klinischen Studien führte Ezetimib, sowohl als Monotherapie, als auch bei gemeinsamer Anwendung mit einem Statin, zur signifikanten Senkung von Total-C, LDL-C, Apo B und TG und zur Erhöhung von HDL-C bei Patienten mit Hypercholesterinämie.

Primäre Hypercholesterinämie

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

Patienten, die sämtliche Dosierungen Ezetimib und Atorvastatin erhielten, wurden mit den Patienten, die sämtliche Dosierungen von Atorvastatin erhielten, verglichen. Ezetimib und Atorvastatin senkte die Spiegel von Total-C, LDL-C, Apo B, TG und non-HDL-C und erhöhte HDL-C signifikant stärker als Atorvastatin allein.

Im Rahmen einer doppelblinden, placebokontrollierten, 8-wöchigen Studie erhielten 769 Patienten mit Hypercholesterinämie, die bereits unter einer Statin-Monotherapie standen, aber nicht den LDL-C-Zielwert (2,6 - 4,1 mmol/L [100 - 160 mg/dL], basierend auf dem Ausgangswert) gemäß der NCEP-Richtlinie („National Cholesterol Education Program“) erreicht haben, randomisiert entweder 10 mg Ezetimib oder Placebo als Zusatz zu ihrer laufenden Statintherapie.

Unter den mit einem Statin behandelten Patienten, die zu Studienbeginn das LDL-C-Ziel nicht erreichten (~ 82%), erreichten signifikant mehr mit Ezetimib randomisierte Patienten ihr LDL-C-Ziel am Studienendpunkt als mit Placebo randomisierte Patienten (72% bzw. 19%). Die entsprechenden LDL-C-Reduktionen waren signifikant unterschiedlich (25% bei Ezetimib und 4% bei Placebo). Darüber hinaus senkte Ezetimib nach Zugabe zur laufenden Statintherapie die Spiegel von Total-C, Apo B und TG und signifikant und erhöhte HDL-C im Vergleich zu Placebo. Als Zusatz zur Statintherapie gegeben, reduzierte Ezetimib das mittlere C-reaktive Protein gegenüber dem Ausgangswert um 10%, wobei Placebo um 0%.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für EzeAtorva HEXAL Hartkapsel eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Hypercholesterinämie und gemischter Hyperlipidämie gewährt (für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

EzeAtorva HEXAL Hartkapseln

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

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

Atorvastatin

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

Verteilung

Ezetimib

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

Atorvastatin

Das Hauptverteilungsvolumen von Atorvastatin beträgt ca. 381 L. Atorvastatin ist 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 ^{14}C -Ezetimib (20 mg) an Probanden konnte ca. 93 % der gesamten Radioaktivität im Plasma dem Gesamt-Ezetimib zugeschrieben werden. Über einen Beobachtungszeitraum von 10 Tagen wurden ca. 78 % der verabreichten radioaktiven Dosis in den Fäzes und 11 % im Urin wiedergefunden. Nach 48 Stunden war keine Radioaktivität mehr im Plasma nachweisbar.

Atorvastatin

Atorvastatin wird nach hepatischer und/oder extrahepatischer Metabolisierung hauptsächlich über die Galle eliminiert. Das Arzneimittel unterliegt scheinbar jedoch nicht ausgeprägt einem enterohepatischen Kreislauf. Die mittlere

Eliminationshalbwertszeit von Atorvastatin aus dem Plasma beträgt beim Menschen ca. 14 Stunden. Die Halbwertszeit der Hemmaktivität auf die HMG-CoA-Reduktase liegt aufgrund des Beitrags der aktiven Metaboliten bei ca. 20 - 30 Stunden.

Atorvastatin ist ein Substrat der hepatischen Transporter organische Anionen transportierendes Polypeptid 1B1 (OATP1B1) und organische Anionen transportierendes Polypeptid 1B3 (OATP1B3). Metaboliten von Atorvastatin sind Substrate von OATP1B1. Atorvastatin ist außerdem als Substrat der Efflux-Transporter P-Glycoprotein (P-gp) und BCRP (breast cancer resistance protein) identifiziert, wodurch die intestinale Absorption und biliäre Ausscheidung von Atorvastatin begrenzt sein können.

Ältere Patienten

Ezetimib

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

Atorvastatin

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

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 die bei gesunden Probanden. In einer 14-tägigen Mehrfachdosisstudie (10 mg pro Tag) bei Patienten mit mäßiger 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. Bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da die Folgen einer erhöhten Exposition mit Ezetimib bei Patienten mit mäßiger 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 $CrCl$ (Kreatinin-Ausscheidung) ≤ 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 erhöht. Dem Ergebnis wird keine klinische Bedeutung beigemessen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. 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 von Atorvastatin und der aktiven Metaboliten auf die Lipidspiegel.

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-C 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 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, die zu einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Ein Polymorphismus im Gen, der den OATP1B1-Transporter kodiert (SLCO1B1 c.521CC), wird eine 2,4-fach erhöhte Exposition mit Atorvastatin (AUC) im Vergleich zu Personen ohne diese Genotyp-Variante (c.521TT) zugemessen. 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

EzeAtorva HEXAL Hartkapseln

In Koadministrationsstudien mit Ezetimib und Statinen wurden im Wesentlichen diejenigen toxischen Effekte beobachtet, die im Zusammenhang mit Statinen typisch sind. Einige der toxischen Effekte waren ausgeprägter als diejenigen, die unter alleiniger Gabe von Statinen beobachtet wurden. Dies ist auf die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen der gemeinsamen Anwendung zurückzuführen. In den klinischen Studien sind keine derartigen Wechselwirkungen aufgetreten. Myopathien traten bei Ratten nur nach Exposition mit Dosen auf, die um ein Mehrfaches höher waren als die therapeutische Dosis beim Menschen (ungefähr das 20-fache des AUC-Spiegels für Statine und das 500- bis 2000-fache des AUC-Spiegels für die aktiven Metaboliten).

In einer Reihe von In-vivo- und In-vitro-Studien zeigte Ezetimib allein oder zusammen mit Statin kein genotoxisches Potenzial.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ezetimib und Statinen war bei Ratten nicht teratogen. Bei trächtigen Kaninchen wurde eine niedrige Inzidenz skeletaler Deformationen (fusionierte Sternebrae, kaudale Wirbelfusion und asymmetrische Veränderungen der Sternebrae) beobachtet.

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 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. Die gleichzeitige Anwendung von Ezetimib und Lovastatin führte zu embryoletalen Wirkungen.

Atorvastatin

Bei 4 *In-vitro*-Tests und einer *In-vivo*-Studie zeigte Atorvastatin kein mutagenes oder klastogenes Potenzial.

Atorvastatin war in Ratten nicht karzinogen. Bei Mäusen kam es jedoch bei hohen Dosen (die zu einer 6- bis 11-fach höheren AUC_{0-24h} führen, als mit der höchsten empfohlenen Dosis beim Menschen erreicht wird) zu hepatozellulären Adenomen bei den männlichen und zu hepatozellulären Karzinomen bei den weiblichen Versuchstieren.

Aus tierexperimentellen Studien gibt es Beweise, dass HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren die embryonale oder fötale Entwicklung beeinflussen können. Bei Ratten, Kaninchen und Hunden beeinflusste Atorvastatin die Fertilität nicht und war nicht teratogen. Bei maternal toxischen Dosen wurde jedoch bei Ratten und Kaninchen eine fötotoxische Wirkung beobachtet. Bei einer Exposition des Muttertiers mit hohen Dosen von Atorvastatin kam es bei Ratten zu einer verzögerten Entwicklung und einer verringerten Überlebensrate des Nachwuchses. Bei Ratten ergaben sich Hinweise auf eine Plazentagängigkeit. Die Atorvastatin-Konzentrationen sind bei Ratten im Plasma und in der Muttermilch ähnlich. Es ist nicht bekannt, ob Atorvastatin oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Calciumcarbonat (E170)
Hyprolose (E463)
Polysorbat 80 (E433)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Zucker-Stärke-Pellets
Talkum (E553B)
Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
Mikrokristalline Cellulose (E460(i))
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose (E463)
Povidon (K-25) (E1201)
Natriumdodecylsulfat (E487)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E572)

Kapselhülle:

EzeAtorva HEXAL 10 mg/10 mg Hartkapseln:

Kappe: Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Gelatine (E441)
Körper: Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Gelatine (E441)

EzeAtorva HEXAL 10 mg/20 mg Hartkapseln:

Kappe: Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Gelatine (E441)
Körper: Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Gelatine (E441)

EzeAtorva HEXAL 10 mg/40 mg Hartkapseln:

Kappe: Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Gelatine (E441)
Körper: Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Gelatine (E441)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Aluminium/PVC//Aluminium-Blisterpackungen:

30, 60, 70, 80, 90, 100 oder 120 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EzeAtorva HEXAL 10 mg/10 mg Hartkapseln:
2202919.00.00

EzeAtorva HEXAL 10 mg/20 mg Hartkapseln:
2202920.00.00

EzeAtorva HEXAL 10 mg/40 mg Hartkapseln:
2202921.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. Oktober 2020

10. STAND DER INFORMATION

August 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig