

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Atorimib® APONTIS® 10 mg/10 mg Tabletten
Atorimib® APONTIS® 10 mg/20 mg Tabletten
Atorimib® APONTIS® 10 mg/40 mg Tabletten
Atorimib® APONTIS® 10 mg/80 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede 10 mg/10 mg Tablette enthält 145 mg Lactose.

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

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

10 mg/10 mg Tablette: Weiße bis gebrochen weiße, kapselförmige Tabletten (12,7 mm × 5,1 mm) mit der Prägung „1“ auf einer Seite.
10 mg/20 mg Tablette: Weiße bis gebrochen weiße, kapselförmige Tabletten (14,5 mm × 5,8 mm) mit der Prägung „2“ auf einer Seite.
10 mg/40 mg Tablette: Weiße bis gebrochen weiße, kapselförmige Tabletten (16,4 mm × 6,3 mm) mit der Prägung „3“ auf einer Seite.
10 mg/80 mg Tablette: Weiße bis gebrochen weiße, kapselförmige Tabletten (17,0 mm × 8,0 mm) mit der Prägung „4“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Atorimib APONTIS 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 mit Atorvastatin und Ezetimib bereits zusammen als Monopräparate in der gleichen Dosisstärke behandelt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist eine Tablette Atorimib APONTIS pro Tag.

Die empfohlene maximale Dosis von Atorimib APONTIS ist 10 mg/80 mg pro Tag.

Der Patient sollte auf eine geeignete lipid-senkende Diät eingestellt werden und diese Diät während der Behandlung mit Atorimib APONTIS fortsetzen.

Atorimib APONTIS eignet sich nicht zur Initialtherapie. Eine Initialtherapie oder Dosierungsanpassungen sollten nur mit den Monopräparaten vorgenommen werden. Nach Einstellung auf die geeignete Dosis ist die Umstellung auf das Kombinationsprodukt in der entsprechenden Stärke möglich.

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Für Patienten mit mäßiger oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score ≥ 7 , siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) wird die Behandlung mit Atorimib APONTIS nicht empfohlen. Atorimib APONTIS ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Gleichzeitige Therapie mit Gallensäurebindenden Arzneimitteln

Die Einnahme von Atorimib APONTIS sollte mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Gallensäurebindenden Arzneimittels erfolgen.

Gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln

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

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

Art der Anwendung

Atorimib APONTIS ist zum Einnehmen. Die Tablette sollte mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) heruntergeschluckt werden.

Atorimib APONTIS kann als Einzeldosis zu jeder Tageszeit (vorzugsweise zur selben Tageszeit) unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Die Behandlung mit Atorimib APONTIS ist in der Schwangerschaft, während der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Empfängnisverhütungsmethoden anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

Atorimib APONTIS ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, anhaltender Erhöhung der Serum-Transaminasen auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes und bei Patienten, die mit den Virostatika Glecaprevir/Pribrentasvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion behandelt werden, kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen 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. Jedoch wurde eine Rhabdomyolyse sehr selten unter Monotherapie mit Ezetimib sowie sehr selten nach Zugabe von Ezetimib zu anderen Arzneimitteln berichtet, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko in Verbindung stehen.

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer kann auch Atorvastatin in seltenen Fällen die Skelettmuskulatur beeinflussen und eine Myalgie, Myositis sowie eine Myopathie verursachen, die sich zu einer Rhabdomyolyse entwickeln kann, einem möglicherweise lebensbedrohlichem Zustand, der durch deutlich erhöhte Kreatinphosphokinase (CK)-Spiegel (> 10 -Fache des oberen Normwertes), Myoglobinämie und Myoglobinurie mit möglichem Nierenversagen charakterisiert ist.

In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen, Atorvastatin eingeschlossen, über eine nekrotisierende autoimmune Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen, positive Anti-HMG-CoA-Reduktase-Antikörper und Besserung durch Immunsuppressiva.

Myasthenia gravis/okuläre Myasthenie

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

Untersuchung vor Behandlungsbeginn

Atorvastatin sollte mit Vorsicht bei Patienten verschrieben werden, bei denen prädisponierende Faktoren für das Auftreten von Rhabdomyolysen vorliegen. Vor Beginn einer Statin-Therapie sollten Messungen der Kreatinkinase-Aktivität bei Vorliegen der folgenden Risikofaktoren bzw. Erkrankungen vorgenommen werden:

- Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- Hypothyreose
- Erbliche Myopathien in der Eigen- oder Familienanamnese
- Muskulär-toxische Komplikationen im Zusammenhang mit der Gabe eines Statins oder Fibrats in der Anamnese
- Lebererkrankungen in der Vorgeschichte und/oder erheblicher Alkoholkonsum
- Ältere Patienten (> 70 Jahre): Bei diesen sollte die Notwendigkeit einer solchen Messung erwogen werden, wenn weitere prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer Rhabdomyolyse vorliegen.
- Umstände, bei denen eine Erhöhung der Plasmaspiegel eintreten kann, wie bei-

Atorimib® APONTIS® Tabletten



spielsweise Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5) und spezielle Patientengruppen einschließlich genetischer Subpopulationen (siehe Abschnitt 5.2).

In solchen Situationen ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich und es sollte eine engmaschige klinische Überwachung erfolgen.

Wenn die CK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich (um mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes) erhöht sind, sollte eine Therapie nicht begonnen werden.

Kreatinphosphokinase-Bestimmung

Die Kreatinphosphokinase (CK) sollte nicht nach schweren körperlichen Anstrengungen oder bei Vorliegen von anderen möglichen Ursachen eines CK-Anstiegs gemessen werden, da dies die Interpretation der Messwerte erschwert. Falls die CK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich erhöht sind (um mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes), sollten zur Überprüfung innerhalb von 5 bis 7 Tagen erneute Bestimmungen durchgeführt werden.

Überwachung während der Therapie

- Die Patienten müssen aufgefordert werden, Schmerzen, Krämpfe oder Schwäche der Skelettmuskeln umgehend zu berichten; speziell, wenn diese mit allgemeinem Unwohlsein oder Fieber einhergehen oder wenn nach Absetzen der Behandlung mit Atorimib APONTIS die Muskelbeschwerden und Symptome anhalten.
- Wenn solche Symptome während der Behandlung mit Atorimib APONTIS auftreten, sollte die CK-Aktivität gemessen werden. Wenn diese wesentlich (> 5 -Fache des oberen Normwertes) erhöht ist, sollte die Therapie abgebrochen werden.
- Bei anhaltenden und starken Muskelbeschwerden sollte auch dann ein Abbruch der Therapie erwogen werden, wenn die CK-Werte nicht wesentlich erhöht sind (≤ 5 -Fache des oberen Normwertes).
- Wenn die Symptome abgeklungen und die CK-Werte auf ein normales Niveau gesunken sind, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Atorimib APONTIS oder einem anderen Statin in der niedrigsten Dosierung und mit engmaschiger Überwachung erwogen werden.
- Die Behandlung mit Atorimib APONTIS muss abgebrochen werden, falls klinisch signifikante CK-Konzentrationen im Serum auftreten (> 10 -Fache des oberen Normwertes) oder falls eine Rhabdomyolyse diagnostiziert oder vermutet wird.

Gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln

Die Gefahr einer Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn Atorvastatin – als Bestandteil von Atorimib APONTIS – zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen können, wie z. B. starke Hemmer von CYP3A4 oder Transportproteinen (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, Letemovir und bestimmte HIV-Protease-Inhibitoren einschließlich Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir, Tipranavir/Ritonavir usw.). Darüber hinaus kann die Gefahr einer Myopathie erhöht sein

bei gleichzeitiger 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 möglich, sollten alternative (nicht interagierende) Therapiemaßnahmen statt dieser Arzneimittel in Erwägung gezogen werden.

In den Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Atorimib APONTIS unumgänglich ist, muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der Komedikation durchgeführt werden. Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen, wird eine niedrige Maximaldosis von Atorimib APONTIS empfohlen. Bei starken CYP3A4-Hemmern muss zusätzlich eine niedrige Initialdosis von Atorimib APONTIS in Erwägung gezogen werden und es wird eine entsprechende klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Atorimib APONTIS 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 Atorimib APONTIS mit Fusidinsäure nur im Einzelfall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von HMG-CoA-Reduktasehemmern (z. B. Atorvastatin) und Daptomycin kann das Risiko einer Myopathie und/oder Rhabdomyolyse erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5). Wenn der Nutzen einer gleichzeitigen Verabreichung dieses Risiko nicht überwiegt, sollte ein vorübergehendes Absetzen von Atorimib APONTIS bei Patienten, die Daptomycin einnehmen, in Betracht gezogen werden. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung unvermeidbar ist, sollten die CK-Werte zwei bis drei Mal wöchentlich bestimmt werden, und die Patienten sollten engmaschig auf jegliche Anzeichen oder Symptome hin überwacht werden, die auf eine Myopathie hindeuten könnten.

Leberfunktionsstörung

In kontrollierten Studien wurden bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit einem Statin erhielten, Erhöhungen der Transami-

nasen (mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Leberfunktionstests sollten vor Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Bei Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung auftreten, sollte ein Leberfunktionstests durchgeführt werden. Patienten, bei denen sich ein Transaminasenanstieg entwickelt, sollten bis sich die Werte wieder normalisieren beobachtet werden. Falls die Erhöhung der Transaminasen auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes fort-dauert, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie mit Atorimib APONTIS.

Bei Patienten, die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren und/oder bei denen eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist, sollte Atorimib APONTIS mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Aufgrund fehlender Daten zu Auswirkungen einer erhöhten Exposition von Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird Atorimib APONTIS für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Fibrate

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

Ciclosporin

Eine Therapie mit Atorimib APONTIS ist bei Patienten, die mit Ciclosporin behandelt werden, mit Vorsicht einzuleiten. Bei Patienten, die Atorimib APONTIS und Ciclosporin erhalten, sollten die Ciclosporin-Konzentrationen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Antikoagulanzen

Bei Zugabe von Atorimib APONTIS zu Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion ist die „International Normalized Ratio“ (INR) entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Schlaganfallprävention durch aggressive Senkung des Cholesterinspiegels (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 Plazebo 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 hämorrhagischem Schlaganfall oder lakunären Infarkt ist ungewiss, und das potenzielle Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls sollte sorgfältig vor dem Beginn der Behandlung abgewogen werden.

Interstitielle Lungenkrankheit

Bei einigen Statinen wurde, besonders bei Langzeittherapie, in Ausnahmefällen eine interstitielle Lungenkrankheit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die auftretenden Beschwerden können dabei Dyspnoe, unproduktiver 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 durch die 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 Triglyceridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

Sonstige Bestandteile

Atorimib APONTIS enthält Lactose.

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

Atorimib APONTIS enthält Natrium.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen und dadurch zu einem erhöhten Myopathie-/Rhabdomyolyserisiko führen.

Informieren Sie sich hinsichtlich potenzieller Wechselwirkungen mit Atorvastatin und/oder möglicher Auswirkungen auf Enzyme oder Transporterproteine sowie möglicher Dosis- oder Therapieanpassungen in den jeweiligen Fachinformationen von allen gemeinsam angewendeten Arzneimitteln.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Atorimib APONTIS

Ezetimib

Antazida

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

Colestyramin

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin verkleinerte die mittlere Fläche unter der Kurve (AUC) von Gesamt-Ezetimib (Ezetimib und glukuronidiertes Ezetimib) um ca. 55 %. Die gesteigerte Senkung des LDL-Cholesterins durch Hinzufügen von Ezetimib zu Colestyramin könnte durch diese Interaktion vermindert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ciclosporin

In einer Studie mit acht Patienten, die nach einer Nierentransplantation mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min stabil auf eine Ciclosporin-Dosis eingestellt waren, war nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib die mittlere AUC von Gesamt-Ezetimib 3,4-fach vergrößert (Bereich von 2,3 bis 7,9-fach) 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 Einschränkung der Nierenfunktion, der Ciclosporin und zahlreiche andere Arzneimittel erhielt, eine 12-fach 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 Vergrößerung der AUC von Ciclosporin (Bereich von 10%iger Verkleinerung bis 51%iger Vergrößerung) verglichen mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin allein. Es stehen keine Daten über die Veränderung der Ciclosporin-Exposition nach einer Nierentransplantation zur Verfügung. Eine Therapie mit Atorimib APONTIS ist bei Patienten, die mit Ciclosporin behandelt werden, mit Vorsicht einzuleiten. Bei Patienten, die Atorimib APONTIS und Ciclosporin erhalten, sollten die Ciclosporin-Konzentrationen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fibrate

Die gemeinsame Anwendung von Fenofibrat oder Gemfibrozil erhöhte die Konzentration von Gesamt-Ezetimib auf das ca. 1,5–1,7-Fache. Auch wenn diesen Erhöhungen keine klinische Bedeutung beigemessen wird, wird die gemeinsame Anwendung von Atorimib APONTIS mit Fibraten nicht empfohlen.

Atorvastatin

Atorvastatin wird durch das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4) metabolisiert und ist ein Substrat der hepatischen Transporter OATP1B1 (organic anion-transporting polypeptide 1B1) und OATP1B3 (organic anion-transporting polypeptide 1B3). Metaboliten von Atorvastatin sind Substrate von OATP1B1. Atorvastatin wird außerdem als

Substrat der Efflux-Transporter P-Glykoprotein (P-gp) und BCRP (breast cancer resistance protein) identifiziert, wodurch die intestinale Resorption und biliäre Ausscheidung von Atorvastatin begrenzt sein könnten (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Hemmstoffe von CYP3A4 oder von Transportproteinen sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und einem erhöhten Myopathierisiko führen. Auch bei der gleichzeitigen Gabe von Atorvastatin zusammen mit anderen Arzneimitteln, die ein Myopathie-induzierendes Potenzial aufweisen, wie etwa Fibrate und Ezetimib, kann das Risiko erhöht sein (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

CYP3A4-Inhibitoren

Es hat sich gezeigt, dass starke CYP3A4-Hemmer die Konzentrationen von Atorvastatin deutlich erhöhen (siehe Tabelle 1 und die nachfolgenden Erläuterungen). Soweit möglich sollte eine Begleittherapie mit starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, einigen Virostatika zur Behandlung von HCV (z. B. Elbasvir/Grazoprevir) und bestimmte HIV-Protease-Inhibitoren einschließlich Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir usw.) vermieden werden. In den Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel mit Atorvastatin unumgänglich ist, sollte eine niedrigere Initial- und Maximaldosis erwogen werden und es wird eine entsprechende klinische Kontrolle des Patienten empfohlen (siehe Tabelle 1).

Mittelstarke CYP3A4-Hemmer (z. B. Erythromycin, Diltiazem, Verapamil und Fluconazol) können die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen (siehe Tabelle 1). Bei Anwendung von Erythromycin zusammen mit Statinen wurde ein erhöhtes Myopathierisiko beobachtet. Es wurden keine Interaktionsstudien zu den Auswirkungen von Amiodaron oder Verapamil auf Atorvastatin durchgeführt. Amiodaron und Verapamil sind bekannte CYP3A4-Hemmstoffe, und eine Begleittherapie mit Atorimib APONTIS kann daher möglicherweise zu einer erhöhten Atorvastatin-Exposition führen. Deshalb sollte bei einer Begleittherapie mit einem mittelstarken CYP3A4-Hemmer eine niedrigere Maximaldosis von Atorimib APONTIS erwogen werden und es wird eine entsprechende klinische Kontrolle des Patienten empfohlen. Nach dem Behandlungsbeginn oder einer Dosisanpassung des Hemmstoffs wird eine entsprechende klinische Kontrolle empfohlen.

BCRP (Brustkrebs-Resistenz-Protein – „Breast Cancer Resistant Protein“)-Inhibitoren

Die gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln aus der Klasse der BCRP-Inhibitoren (z. B. Elbasvir und Grazoprevir) kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und somit zu einem erhöhten Myopathierisiko führen. In Abhängigkeit von der verordneten Dosis 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 Atorimib APONTIS 10 mg/20 mg bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel mit den Wirkstoffen Elbasvir und Grazoprevir erhalten, nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Induktoren von CYP3A4

Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin und Induktoren des Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 (z. B. Efavirenz, Rifampicin, Johanniskraut) kann zu unterschiedlich starken Verringerungen der Plasmakonzentration von Atorvastatin führen. Aufgrund des dualen Interaktionsmechanismus von Rifampicin (Induktor des Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 und Hemmer des hepatozellulären Aufnahmetransporters OATP1B1) wird die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin und Rifampicin empfohlen, da eine verzögerte Einnahme von Atorvastatin nach der Gabe von Rifampicin mit einer ausgeprägten Verringerung der Plasmakonzentrationen von Atorvastatin verbunden war. Die Auswirkungen von Rifampicin auf die Konzentration von Atorvastatin in den Hepatozyten ist jedoch unbekannt, und für den Fall, dass eine Komedikation nicht vermieden werden kann, sollten die Patienten sorgfältig hinsichtlich der Wirksamkeit überwacht werden.

Hemmstoffe von Transportern

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

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

Gemfibrozil/Fibrate

Bei Monotherapie mit Fibraten treten gelegentlich muskuläre Störungen einschließlich Rhabdomyolyse auf. Bei gleichzeitiger Gabe von Fibraten und Atorvastatin kann das Risiko für das Auftreten derartiger Störungen erhöht sein.

Ezetimib

Die alleinige Anwendung von Ezetimib wird mit dem Auftreten von muskulären Erscheinungen einschließlich Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht. Daher kann bei gleichzeitiger Anwendung von Ezetimib und Atorvastatin das Risiko für das Auftreten derartiger Erscheinungen erhöht sein. Es wird eine entsprechende klinische Kontrolle des Patienten empfohlen.

Colestipol

Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten waren bei gleichzeitiger Einnahme von Colestipol zusammen mit Atorvastatin erniedrigt (Anteil der Atorvastatin-Konzentration: 0,74). Die

lipidsenkende Wirkung war jedoch bei gleichzeitiger Einnahme von Atorvastatin und Colestipol größer als bei alleiniger Gabe der jeweiligen 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 bekannt. 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 Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Colchicin

Obwohl keine Studien mit Atorvastatin und Colchicin durchgeführt wurden, sind Fälle von Myopathie bekannt, bei denen Atorvastatin gleichzeitig mit Colchicin verabreicht wurde. Atorvastatin und Colchicin dürfen nur mit besonderer Vorsicht gleichzeitig verordnet werden.

Daptomycin

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

Boceprevir

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

Auswirkungen von Atorimib APONTIS auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Ezetimib

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

In klinischen Interaktionsstudien hatte Ezetimib bei gleichzeitiger Anwendung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dapsone, Dextromethorphan, Digoxin, oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Glipizid, Tolbutamid oder Mida-

zalam. Cimetidin hatte bei gleichzeitiger Anwendung mit Ezetimib keinen Einfluss auf dessen Bioverfügbarkeit.

Antikoagulanzen

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

Atorvastatin

Digoxin

Bei gleichzeitiger, mehrmaliger Einnahme von 10 mg Atorvastatin und Digoxin erhöhte sich die Steady-State-Plasmakonzentration von Digoxin geringfügig. Patienten, die gleichzeitig Digoxin einnehmen, sollten deshalb entsprechend überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Einnahme von Atorvastatin zusammen mit oralen Kontrazeptiva führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Norethisteron und Ethinylestradiol.

Warfarin

In einer klinischen Studie bei Patienten unter einer Dauertherapie mit Warfarin führte die gleichzeitige Einnahme von 80 mg Atorvastatin täglich und Warfarin zu einer geringen (ca. 1,7 Sekunden) Abnahme der Prothrombinzeit während der ersten 4 Behandlungstage, wobei die Prothrombinzeit innerhalb von 15 Tagen Anwendung von Atorvastatin wieder Normalwerte erreichte.

Obwohl nur sehr seltene Fälle einer klinisch signifikanten Wechselwirkung mit Antikoagulanzen berichtet wurden, sollte bei Patienten, die Antikoagulanzen vom Coumarin-Typ einnehmen, vor der ersten Anwendung von Atorvastatin und während der ersten Therapiephase die Prothrombinzeit so häufig bestimmt werden, dass sichergestellt ist, dass keine signifikante Änderung der Prothrombinzeit eintritt. Wenn dann eine stabile Prothrombinzeit gesichert ist, kann sie in den Abständen, wie sie für Patienten unter Antikoagulanzen vom Coumarin-Typ üblich ist, kontrolliert werden. Wenn die Dosis von Atorvastatin verändert oder die Therapie abgebrochen wird, sollte die gleiche Vorgehensweise gewählt werden. Bei Patienten ohne Antikoagulantientherapie wurde Atorvastatin nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit in Verbindung gebracht.

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

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).

Tabelle 1: Auswirkungen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin

Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	AUC&-Verhältnis	Klinische Empfehlungen [#]
Tipranavir 500 mg zweimal täglich/ Ritonavir 200 mg zweimal täglich, 8 Tage (Tag 14 bis 21)	40 mg an Tag 1, 10 mg an Tag 20	9,4	Falls eine Komedikation mit Atorvastatin notwendig ist, 10 mg/Tag Atorvastatin nicht überschreiten. Eine klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.
Telaprevir 750 mg alle 8 Stunden, 10 Tage	20 mg, als Einmalgabe	7,9	
Ciclosporin 5,2 mg/kg/Tag, stabile Dosis	10 mg einmal täglich über 28 Tage	8,7	
Lopinavir 400 mg zweimal täglich/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 14 Tage	20 mg einmal täglich über 4 Tage	5,9	Falls eine Komedikation mit Atorvastatin notwendig ist, wird eine niedrigere Atorvastatin-Erhaltungsdosis empfohlen. Bei höheren Atorvastatin-Dosen als 20 mg wird eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Clarithromycin 500 mg zweimal täglich, 9 Tage	80 mg einmal täglich über 8 Tage	4,5	
Saquinavir 400 mg zweimal täglich/ Ritonavir (300 mg zweimal täglich von Tag 5 bis 7, Erhöhung auf 400 mg zweimal täglich an Tag 8), Tag 4 bis 18, jeweils 30 Minuten nach der Atorvastatin-Gabe	40 mg einmal täglich über 4 Tage	3,9	Falls eine Komedikation mit Atorvastatin notwendig ist, wird eine niedrigere Atorvastatin-Erhaltungsdosis empfohlen. Bei höheren Atorvastatin-Dosen als 40 mg wird eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Darunavir 300 mg zweimal täglich/Ritonavir 100 mg zweimal 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 zweimal täglich/ Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg zweimal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	2,3	
Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 28 Tage	1,74	keine besonderen Empfehlungen
Elbasvir 50 mg einmal täglich/Grazoprevir 200 mg einmal täglich, 13 Tage	10 mg Einzeldosis	1,95	Bei gemeinsamer Anwendung mit Präparaten, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, sollte die Atorvastatin-Dosis eine Tagesdosis von 20 mg nicht überschreiten.
Letermovir 480 mg einmal täglich, 10 Tage	20 mg als Einmalgabe	3,29	Bei gemeinsamer Anwendung mit Präparaten, die Letermovir enthalten, sollte die Atorvastatin-Dosis eine Tagesdosis von 20 mg nicht überschreiten.
Glecaprevir 400 mg einmal täglich/Pibrentasvir 120 mg einmal täglich, 7 Tage	10 mg einmal täglich für 7 Tage	8,3	Die gemeinsame Anwendung mit Präparaten, die Glecaprevir oder Pibrentasvir enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Grapefruitsaft, 240 ml einmal täglich*	40 mg als Einmalgabe	1,37	Große Mengen Grapefruitsaft und Atorvastatin sollten nicht gleichzeitig eingenommen werden.
Diltiazem 240 mg einmal täglich, 28 Tage	40 mg als Einmalgabe	1,51	Nach Therapiebeginn oder Dosisanpassung von Diltiazem wird eine geeignete klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Erythromycin 500 mg viermal täglich, 7 Tage	10 mg als Einmalgabe	1,33	Es werden eine niedrigere Maximaldosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Amlodipin 10 mg als Einmalgabe	80 mg als Einmalgabe	1,18	keine besonderen Empfehlungen
Cimetidin 300 mg viermal täglich, 2 Wochen	10 mg einmal täglich über 2 Wochen	1,00	keine besonderen Empfehlungen
Colestipol 10 g zweimal täglich, 24 Wochen	40 mg einmal täglich über 8 Wochen	0,74**	keine besonderen Empfehlungen
Antazidasuspension aus Magnesium- und Aluminiumhydroxid, 30 ml viermal täglich, 17 Tage	10 mg einmal täglich über 15 Tage	0,66	keine besonderen Empfehlungen
Efavirenz 600 mg einmal täglich, 14 Tage	10 mg über 3 Tage	0,59	keine besonderen Empfehlungen
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 7 Tage (gleichzeitige Verabreichung)	40 mg als Einmalgabe	1,12	Falls eine Komedikation notwendig ist, wird eine gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin zusammen mit Rifampicin unter klinischer Kontrolle empfohlen.
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 5 Tage (getrennte Verabreichung)	40 mg als Einmalgabe	0,20	
Gemfibrozil 600 mg zweimal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	1,35	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Fenofibrat 160 mg einmal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	1,03	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.

Fortsetzung der Tabelle

Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	AUC&-Verhältnis	Klinische Empfehlungen [#]
Boceprevir 800 mg dreimal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	2,3	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen. Die Atorvastatin-Dosis sollte bei gleichzeitiger Gabe von Boceprevir 20 mg täglich nicht überschreiten.

[&] Angabe als Verhältnis der Behandlungen (Komedikation plus Atorvastatin im Vergleich zu Atorvastatin alleine)

[#] Zur klinischen Signifikanz siehe Abschnitte 4.4 und 4.5

* Enthält einen oder mehrere Inhaltsstoffe, die CYP3A4 hemmen, und kann die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen. Ein Glas Grapefruitsaft (240 ml) führte darüber hinaus zu einer 20,4%igen Abnahme der AUC des aktiven Orthohydroxy-Metaboliten. Große Mengen Grapefruitsaft (mehr als 1,2 Liter täglich über 5 Tage) erhöhten die AUC von Atorvastatin um das 2,5-Fache sowie die AUC der aktiven (Atorvastatin und Metaboliten) HMG-CoA Reduktase Inhibitoren um das 1,3-Fache.

** Verhältnis basierend auf einer einzelnen Probe 8 bis 16 Stunden nach der Dosierung

Tabelle 2: Auswirkungen von Atorvastatin auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln

Atorvastatin und Dosierung	Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel		
	Arzneimittel und Dosierung (mg)	AUC&-Verhältnis	Klinische Empfehlungen
80 mg einmal täglich über 10 Tage	Digoxin 0,25 mg einmal täglich, 20 Tage	1,15	Patienten, die Digoxin einnehmen, sollten in geeigneter Weise überwacht werden.
40 mg einmal täglich über 22 Tage	Orale Kontrazeptiva einmal täglich, 2 Monate – Norethindron 1 mg – Ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	keine besonderen Empfehlungen
80 mg einmal täglich über 15 Tage	*Phenazon 600 mg als Einmalgabe	1,03	keine besonderen Empfehlungen
10 mg als Einmalgabe	Tipranavir 500 mg zweimal täglich/ Ritonavir 200 mg zweimal täglich, 7 Tage	1,08	keine besonderen Empfehlungen
10 mg einmal täglich über 4 Tage	Fosamprenavir 1400 mg zweimal täglich, 14 Tage	0,73	keine besonderen Empfehlungen
10 mg einmal täglich über 4 Tage	Fosamprenavir 700 mg zweimal täglich/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 14 Tage	0,99	keine besonderen Empfehlungen

[&] Angabe als Verhältnis der Behandlungen (Komedikation plus Atorvastatin im Vergleich zu Atorvastatin alleine)

* Bei gleichzeitiger Mehrfachgabe von Atorvastatin und Phenazon zeigten sich nur geringe oder nicht erkennbare Auswirkungen auf die Clearance von Phenazon.

Schwangerschaft

Atorimib APONTIS ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Atorimib APONTIS in 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 kongenitale Anomalien 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 Fötus 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 Langzeitrisiko einer primären Hypercholesterinämie haben.

Ezetimib

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ezetimib in der Schwangerschaft vor.

Die gemeinsame Verabreichung von Ezetimib und Atorvastatin an trächtige Ratten zeigte einen mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang stehenden Anstieg der skelettalen Veränderung „reduzierte Ossifikation der Sternebrae“ in der Ezetimib/Atorvastatin-Hochdosisgruppe. Dies könnte mit dem beobachteten reduzierten fötalen Körpergewicht in Verbindung stehen. Bei trächtigen Kaninchen konnte eine geringe Inzidenz skelettaler Deformierungen (fusionierte Sternebrae, kaudale Wirbelfusion und asymmetrische Veränderungen der Sternebrae) beobachtet werden.

Stillzeit

Atorimib APONTIS ist während der Stillzeit kontraindiziert.

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). Wegen der Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen sollten Frauen, die Atorimib APONTIS einnehmen, ihre Säuglinge nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3). Atorvastatin ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ezetimib

Ezetimib darf während der Stillzeit nicht angewendet werden. 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 wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Atorimib APONTIS auf die Fertilität durchgeführt.

Atorvastatin

In tierexperimentellen Studien hatte Atorvastatin keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit von männlichen oder weiblichen Tieren.

Ezetimib

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

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

Atorimib APONTIS 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle unten

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Störung der Sexualfunktion
- Depressionen

- in Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4)
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/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 dem Bun-

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit		
		Atorvastatin	Ezetimib	Ezetimib zusammen mit 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		
	Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Anaphylaxie und 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
	Schwindel		Nicht bekannt*	
	Benommenheit	Gelegentlich		
	Hypoästhesie, Störung der Geschmackswahrnehmung, Amnesie	Gelegentlich		
	Parästhesien	Gelegentlich	Nicht bekannt*	Gelegentlich
	Periphere Neuropathie	Selten		
	Myasthenia gravis	Nicht bekannt		
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen	Gelegentlich		
	Sehstörungen	Selten		
	Okuläre Myasthenie	Nicht bekannt		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	Gelegentlich		
	Hörverlust	Sehr selten		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pharyngolaryngeale Schmerzen, Nasenbluten	Häufig		
	Husten		Gelegentlich	
	Dyspnoe		Nicht bekannt*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Flatulenz, Diarrhö	Häufig	Häufig	
	Obstipation	Häufig	Nicht bekannt*	
	Nausea, Dyspepsie	Häufig	Gelegentlich	
	Erbrechen, Aufstoßen	Gelegentlich		
	Pankreatitis	Gelegentlich	Nicht bekannt*	
	Abdominale Schmerzen	Gelegentlich	Häufig	
	Gastroösophageale Refluxkrankheit		Gelegentlich	
	Trockener Mund, Gastritis			Gelegentlich

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit		
		Atorvastatin	Ezetimib	Ezetimib zusammen mit Statin
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis	Gelegentlich	Nicht bekannt*	
	Cholestase	Selten		
	Leberversagen	Sehr selten		
	Cholelithiasis, Cholecystitis		Nicht bekannt*	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus	Gelegentlich		Gelegentlich
	Alopezie	Gelegentlich		
	Angioneurotisches Ödem, bullöses Exanthem einschl. Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse	Selten		
	Erythema multiforme	Selten	Nicht bekannt*	
	Lichenoide Arzneimittelreaktion	Selten		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie, Muskelspasmen	Häufig	Gelegentlich	
	Gelenkschwellung	Häufig		
	Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen	Häufig		Gelegentlich
	Muskelermüdung	Gelegentlich		
	Muskelschwäche	Gelegentlich		Gelegentlich
	Nackenschmerzen	Gelegentlich	Gelegentlich	
	Myalgie	Häufig	Nicht bekannt*	Häufig
	Myositis, Tendopathie (gelegentlich erschwert durch einen Riss)	Selten		
	Nekrotisierende autoimmune Myopathie	Nicht bekannt		
	Myopathie/Rhabdomyolyse/Muskelfaserriss	Selten	Nicht bekannt*	
	Lupus-ähnliches Syndrom	Sehr selten		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gynäkomastie	Sehr selten		
Gefäßerkrankungen	Flush, Hypertonie		Gelegentlich	
	Vaskulitis	Selten		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Periphere Ödeme	Gelegentlich		Gelegentlich
	Asthenie	Gelegentlich	Nicht bekannt*	Gelegentlich
	Schmerzen im Brustkorb	Gelegentlich	Gelegentlich	
	Erschöpfung (Fatigue)	Gelegentlich	Häufig	
	Unwohlsein, Fieber	Gelegentlich		
	Schmerzen		Gelegentlich	
Untersuchungen	Veränderter Leberfunktionstests, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut	Häufig		
	Positiver Test auf weiße Blutzellen im Urin	Gelegentlich		
	Erhöhung der ALT und/oder AST		Gelegentlich	Häufig
	CPK-Erhöhungen im Blut, Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase, anomale Leberfunktionswerte		Gelegentlich	

* Erfahrung nach Markteinführung (mit oder ohne Statin)

desinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Leberfunktionstests sollten durchgeführt und die CK-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 Atorvastatin-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

Wirkmechanismus

Hohe Cholesterinwerte im Blut entstehen bei der intestinalen Resorption und der endogenen Biosynthese von Cholesterin. Atorimib APONTIS enthält Ezetimib und Atorvastatin, zwei lipidsenkende Wirkstoffe mit komplementären Wirkmechanismen.

Ezetimib

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 hemmt die intestinale Resorption von Cholesterin im Bürstensaum des Dünndarms und vermindert den Transport von intestinalem Cholesterin in die Leber.

Es konnte gezeigt werden, dass Ezetimib > 50–55 % der Cholesterinresorption bei Patienten mit milder bis moderater Hypercholesterinämie hemmt.

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 Triglyzeriden, Fettsäuren, Gallensäuren, Progesteron, Ethinylestradiol oder der fettlöslichen Vitamine A und D.

Atorvastatin

Atorvastatin ist im Gegensatz dazu ein selektiver und kompetitiver Inhibitor der endogenen Cholesterin-Biosynthese. Atorvastatin inhibiert die HMG-CoA-Reduktase, ein geschwindigkeitsbestimmendes Enzym, das die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A zu Mevalonat, dem Vorläufer von Sterolen einschließlich des Cholesterins, katalysiert.

In der Leber werden Triglyzeride und Cholesterin in Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL), sogenannte Transportproteine, eingebaut und zum weiteren Transport in periphere Gewebe an das Plasma abgegeben. Low-Density-Lipoproteine (LDL) entstehen aus VLDL und werden vorwiegend durch den Rezeptor mit hoher Affinität für LDL (LDL-Rezeptor) abgebaut.

Atorvastatin senkt die Konzentrationen von Plasmacholesterin und Lipoproteinen im Serum durch Hemmung der Cholesterinbiosynthese in der Leber und erhöht die Anzahl der hepatischen LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche, wodurch die Aufnahme und der Abbau von LDL beschleunigt werden.

Atorvastatin senkt die LDL-Produktion und die Anzahl der LDL-Partikel. Atorvastatin bewirkt einen tiefgreifenden und anhaltenden Anstieg der LDL-Rezeptor-Aktivität, verbunden mit einer günstigen Veränderung in der Qualität der zirkulierenden LDL-Partikel. Atorvastatin bewirkt eine Reduktion von LDL-Cholesterin bei Patienten mit familiärer

homozygoter Hypercholesterinämie, einer Patientenpopulation, die üblicherweise nicht auf lipidsenkende Arzneimittel anspricht.

In einer Dosis-Wirkungs-Studie konnte gezeigt werden, dass Atorvastatin zu einer Erniedrigung der Konzentrationen von Gesamtcholesterin (30 %–46 %), LDL-Cholesterin (41 %–61 %), Apolipoprotein B (34 %–50 %) und Triglyzeriden (14 %–33 %) führt und gleichzeitig in variablem Ausmaß die Konzentrationen von HDL-Cholesterin und Apolipoprotein A1 erhöht. Diese Ergebnisse treffen in gleichem Maß auf Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, nicht familiären Formen der Hypercholesterinämie sowie gemischter Hyperlipidämie einschließlich Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus zu.

Das Kombinationsprodukt reduziert daher erhöhte Konzentrationen von Gesamtcholesterin (Gesamt-C), LDL-C, Apolipoprotein B (Apo B), Triglyzeriden (TG) und Non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (non-HDL-C), und erhöhtes High-Density-Lipoprotein Cholesterin (HDL-C) durch die duale Hemmung der Cholesterin-Resorption und -Synthese.

In einer Placebo-kontrollierten Studie wurden 628 Patienten mit Hyperlipidämie randomisiert mit Placebo, Ezetimib (10 mg), Atorvastatin (10 mg, 20 mg, 40 mg oder 80 mg) oder einer Komedikation mit Ezetimib und Atorvastatin vergleichbar mit Ezetimib/Atorvastatin (10/10, 10/20, 10/40 und 10/80) für bis zu 12 Wochen behandelt.

Patienten, die sämtliche Dosierungen von Ezetimib/Atorvastatin erhielten, wurden mit Patienten, die sämtliche Dosierungen von Atorvastatin erhielten, verglichen. Ezetimib/Atorvastatin senkte das Gesamt-Cholesterin, LDL-C, Apo B, TG und non-HDL-C, und erhöhte HDL-C signifikanter als Atorvastatin allein.

In einer multizentrischen, randomisierten, doppel-blinden Studie erhielten 621 erwachsene Patienten mit HeFH, koronarer Herzkrankung oder solche mit multiplen (≥ 2) kardiovaskulären Risikofaktoren und einer LDL-C-Konzentration von ≥ 130 mg/dl nach einer 6- bis 10-wöchigen, stabilisierenden Diät und einer offenen Anlaufphase mit 10 mg Atorvastatin pro Tag, 10 mg Atorvastatin + 10 mg Ezetimib oder 20 mg Atorvastatin. Die Atorvastatin-Dosierung wurde in beiden Gruppen nach 4 Wochen oder nach 9 Wochen oder nach 4 und 9 Wochen auf eine Maximaldosis von 40 mg in der Kombinationsgruppe und auf eine Maximaldosis von 80 mg in der Monotherapiegruppe verdoppelt, wenn eine LDL-C-Konzentration von ≤ 100 mg/dl nicht erreicht wurde. Der Anteil der Probanden, die den Zielwert einer LDL-C-Konzentration von ≤ 100 mg/dl erreicht hatten, war signifikant größer in der Kombinationsgruppe als in der Atorvastatin-Monotherapiegruppe (22 % vs. 7 %; $p < 0,01$). Nach 4 Wochen waren die Konzentrationen an LDL-C, Triglyzeriden und Non-High-Density-Lipoprotein Cholesterin bei der Kombinationstherapie im Vergleich zur Therapie mit einer Verdopplung der Atorvastatin-Dosis (LDL-C –22,8 % vs. –8,6 %; $p < 0,01$) signifikant stärker reduziert.

In einer anderen randomisierten, doppel-blinden Studie erhielten 450 Patienten mit Hypercholesterinämie und koronarer Herzkrankung, die ihren Zielwert von $\leq 2,60$ mmol/l LDL-C nach Gabe einer regelmäßigen Dosis von 10 mg oder 20 mg Atorvastatin pro Tag über ≥ 6 Wochen, nicht erreicht hatten, entweder Atorvastatin und Ezetimib oder Atorvastatin und Placebo. Signifikant mehr Patienten erreichten den Zielwert von $\leq 2,6$ mmol/l LDL-C eher mit Ezetimib als mit einem Placebo (81,3 vs 21,8 %; $p < 0,001$). Die Komedikation von Ezetimib mit anhaltender Atorvastatin-Medikation führte zu einer signifikant ($p \leq 0,001$) stärkeren Reduktion von LDL-C, TC, TG, Non-HDL-C und Apolipoprotein B, verglichen mit Placebo; HDL-C war dagegen signifikant ($p \leq 0,05$) erhöht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es konnte gezeigt werden, dass das Kombinationsprodukt bioäquivalent zu der gemeinsamen Anwendung von vergleichbaren Dosen von Ezetimib und Atorvastatin ist.

Resorption

Ezetimib

Nach oraler Gabe wird Ezetimib rasch resorbiert und weitgehend zu einem pharmakologisch aktiven Phenol-Glukuronid (Ezetimib-Glukuronid) konjugiert. Die mittlere Plasmaspitzenkonzentration (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 gleichzeitige Nahrungsaufnahme (Mahlzeiten mit hohem Fettgehalt oder fettfreie Mahlzeiten) hatte keinen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit von Ezetimib, wenn es als 10 mg Tablette angewendet wurde.

Atorvastatin

Atorvastatin wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert; maximale Plasmaspiegel (C_{max}) werden nach 1–2 Stunden erreicht. Das Ausmaß der Resorption steigt proportional mit der Wirkstoffdosis an. Atorvastatin Tabletten sind im Vergleich zu einer oralen Lösung zu 95–99 % biologisch verfügbar. Die absolute Bioverfügbarkeit von Atorvastatin beträgt annähernd 12 % und die systemisch verfügbare Hemmaktivität der HMG-CoA-Reduktase beträgt ca. 30 %. Die geringe systemische Verfügbarkeit wird der präsystemischen Clearance in der gastrointestinalen Mukosa und/oder einem First-Pass-Metabolismus in der Leber zugeschrieben.

Verteilung

Ezetimib

Ezetimib ist beim Menschen zu 99,7 %, Ezetimib-Glukuronid zu 88–92 % an Plasmaproteine gebunden.

Atorvastatin

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

Atorimib® APONTIS® Tabletten



Biotransformation

Ezetimib

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

Atorvastatin

Atorvastatin wird vom Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 zu ortho- und parahydroxylierten Derivaten und verschiedenen Beta-Oxidationsprodukten metabolisiert. Diese Produkte werden zum Teil durch Glucuronidierung weiter metabolisiert. *In vitro* ist die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase durch ortho- und parahydroxylierte Metaboliten und durch Atorvastatin äquivalent. Annähernd 70 % der zirkulierenden Hemmaktivität für die HMG-CoA-Reduktase werden den aktiven Metaboliten zugewiesen.

Elimination

Ezetimib

Nach oraler Gabe einer radioaktiv markierten Dosis von 20 mg [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 eingenommenen 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 Umwandlung hauptsächlich über die Galle eliminiert. Jedoch scheint Atorvastatin keinem signifikanten enterohepatischen Kreislauf zu unterliegen. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Atorvastatin aus dem Plasma beträgt beim Menschen annähernd 14 Stunden. Die Halbwertszeit für die HMG-CoA-Reduktase-Hemmaktivität beträgt annähernd 20 bis 30 Stunden. Dies wird auf den Beitrag der aktiven Metaboliten zurückgeführt.

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

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Atorimib APONTIS eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen

zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt.

Ezetimib

Resorption und Metabolismus von Ezetimib sind bei Kindern und Jugendlichen (10–18 Jahre) ähnlich wie bei Erwachsenen. Die Pharmakokinetik bzgl. Gesamt-Ezetimib bei Jugendlichen und Erwachsenen unterscheidet sich nicht. Pharmakokinetische Daten für Kinder unter 10 Jahren liegen nicht vor. Klinische Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 9–17 Jahren beschränken sich auf die Behandlung von homozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder Sitosterinämie.

Atorvastatin

In einer offenen Studie über 8 Wochen wurden pädiatrische Patienten (Alter: 6–17 Jahre) im Tanner Stadium 1 (n = 15) und Tanner Stadium 2 (n = 24) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und einem Ausgangs-LDL-C von ≥ 4 mmol/l entweder mit 5 oder 10 mg Atorvastatin täglich als Kautablette oder mit 10 bis 20 mg Atorvastatin-Tabletten täglich, behandelt. Das Körpergewicht war die einzige signifikante Kovariate im populationspharmakokinetischem Modell von Atorvastatin. Nach allometrischer Skalierung nach dem Körpergewicht schien die offensichtliche orale Clearance von Atorvastatin bei pädiatrischen Patienten ähnlich zu sein wie die bei Erwachsenen. Über den gesamten Konzentrationsbereich von Atorvastatin und O-Hydroxyatorvastatin wurde eine übereinstimmende Abnahme von LDL-C und TC 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

Der Plasmaspiegel von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten ist bei gesunden älteren Menschen höher als bei jungen Erwachsenen, während die Wirkung auf die Lipide bei älteren Patienten vergleichbar zu der bei jungen Patienten ist.

Eingeschränkte Leberfunktion

Ezetimib

Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 5 oder 6) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib ca. 1,7-mal größer als jene für gesunde Probanden. In einer 14-tägigen Studie mit Mehrfachdosierungen (10 mg pro Tag) bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (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 leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da die Folgen einer erhöhten Exposition mit Gesamt-Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score > 9) nicht be-

kannt sind, wird Ezetimib für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Atorvastatin

Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten sind deutlich erhöht (C_{max} annähernd 16-fach und AUC annähernd 11-fach) bei Patienten mit einer chronischen, durch Alkohol bedingten Lebererkrankung (Child-Pugh B).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Ezetimib

Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung (n = 8; mittlere Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min/1,73 m²) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib im Vergleich zu der bei gesunden Probanden (n = 9) um das ca. 1,5-Fache vergrößert.

Ein Patient in dieser Studie (nach Nierentransplantation, unter multipler Arzneimitteltherapie, u. a. Ciclosporin) hatte eine 12-fach höhere Exposition mit Gesamt-Ezetimib.

Atorvastatin

Eine Erkrankung der Nieren hat keinen Einfluss auf die Plasmaspiegel von Atorvastatin und seine aktiven Metaboliten oder ihre Wirkungen auf die Lipide.

Geschlecht

Ezetimib

Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei Frauen etwas höher (ca. 20 %) als bei Männern. Unter Therapie mit Ezetimib sind sowohl die Senkung des LDL-Cholesterinwerts als auch das Sicherheitsprofil bei Männern und Frauen vergleichbar.

Atorvastatin

Die Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten unterscheiden sich bei Frauen (ungefähr 20 % höherer C_{max} und ca. 10 % geringerer AUC-Wert) von denen bei Männern. Diese Unterschiede hatten keine klinische Bedeutung; es resultierten daraus keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Wirkung auf die Lipide zwischen Männern und Frauen.

SLCO1B1-Polymorphismus

Atorvastatin

Die hepatische Aufnahme aller HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe einschließlich Atorvastatin geschieht u. a. über den OATP1B1-Transporter. Bei Patienten mit SLCO1B1-Polymorphie besteht das Risiko einer erhöhten Aufnahme von Atorvastatin, was zu einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Eine Nukleotidpolymorphie in dem Gen, das für OATP1B1 codiert (SLCO1B1 c.521CC), führt, im Vergleich zu Personen ohne diese Genotyp-Variante (c.521TT), zu einer 2,4-fach höheren Atorvastatin-Exposition (AUC). Bei diesen Patienten ist darüber hinaus eine genetisch bedingte Störung der hepatischen Aufnahme von Atorvastatin möglich. Eventuelle 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 hepato biliären 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 2.000-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 Skelettmisbildungen (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

Lactose-Monohydrat
Calciumcarbonat
Mikrokristalline Cellulose
Natriumdodecylsulfat
Croscarmellose-Natrium
Povidon (K30)
Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Atorimib APONTIS 10 mg/10 mg, -10 mg/20 mg und -10 mg/40 mg Tabletten: 2 Jahre
Atorimib APONTIS 10 mg/80 mg Tabletten: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Atorimib APONTIS 10 mg/10 mg, -10 mg/20 mg, -10 mg/40 mg und -10 mg/80 mg Tabletten sind erhältlich in Packungen mit 10, 30, 88, 90 und 100 Tabletten in einer OPA/Aluminium/PVC//Aluminium-Blisterpackung in einem Karton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

APONTIS PHARMA Deutschland GmbH & Co. KG
Rolf-Schwarz-Schütte-Platz 1
40789 Monheim am Rhein
Deutschland
Telefon: 02173/8955-4949
Telefax: 02173/8955-4941

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Atorimib APONTIS 10 mg/10 mg Tabletten: Zul.-Nr. 2205646.00.00
Atorimib APONTIS 10 mg/20 mg Tabletten: Zul.-Nr. 2205647.00.00
Atorimib APONTIS 10 mg/40 mg Tabletten: Zul.-Nr. 2205648.00.00
Atorimib APONTIS 10 mg/80 mg Tabletten: Zul.-Nr. 2205649.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN

13. Januar 2021

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

