

1. LEGEMIDLETS NAVN

Atozet 10 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter
Atozet 10 mg/20 mg filmdrasjerte tabletter
Atozet 10 mg/40 mg filmdrasjerte tabletter
Atozet 10 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg ezetimib og 10, 20, 40 eller 80 mg atorvastatin (som atorvastatinkalsiumtrihydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver 10 mg/10 mg filmdrasjerte tablett inneholder 153 mg laktose.
Hver 10 mg/20 mg filmdrasjerte tablett inneholder 179 mg laktose.
Hver 10 mg/40 mg filmdrasjerte tablett inneholder 230 mg laktose.
Hver 10 mg/80 mg filmdrasjerte tablett inneholder 334 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

10 mg/10 mg tablett: Kapselformet, bikonveks, hvit til gråhvit, filmdrasjert, størrelse 12,74 mm x 5,10 mm, med «257» preget på den ene siden.
10 mg/20 mg tablett: Kapselformet, bikonveks, hvit til gråhvit, filmdrasjert, størrelse 14,48 mm x 5,79 mm, med «333» preget på den ene siden.
10 mg/40 mg tablett: Kapselformet, bikonveks, hvit til gråhvit, filmdrasjert, størrelse 16,38 mm x 6,27 mm, med «337» preget på den ene siden.
10 mg/80 mg tablett: Kapselformet, bikonveks, hvit til gråhvit, filmdrasjert, størrelse 19,05 mm x 7,94 mm, med «357» preget på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Forebygging av kardiovaskulære hendelser

Atozet er indisert til reduksjon av risiko for kardiovaskulære hendelser (se pkt. 5.1) hos pasienter med koronar hjertesykdom (CHD) og som tidligere har hatt akutt koronarsyndrom (ACS), som fra tidligere er behandlet med et statin eller ikke.

Hyperkolesterolemi

Atozet er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos voksne med primær (heterozygot familiær og ikke-familiær) hyperkolesterolemi eller kombinert hyperlipidemi der bruk av et kombinasjonspreparat anses hensiktsmessig:

- pasienter som ikke er hensiktsmessig kontrollert med et statin alene
- pasienter som allerede behandles med et statin og ezetimib

Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH)

Atozet er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos voksne med HoFH. Pasientene kan også få annen tilleggsbehandling (f. eks. low-density lipoprotein [LDL]-aferease).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Hyperkolesterolemi og/eller koronar hjertesykdom (med tidligere ACS)

Pasienten bør stå på et tilpasset lipidsenkende kosthold og bør fortsette med dette under behandling med Atozet.

Doseringsområdet for Atozet er fra 10/10 mg/dag til 10/80 mg/dag. Den vanligste dosen er 10/10 mg/dag. Pasientens low-density lipoprotein (LDL) kolesterolnivå, risiko for hjerte- og karsykdommer og respons på pågående kolesterolsenkende behandling må vurderes før oppstart av behandlingen eller ved justering av dosen.

Doseringen av Atozet er individuell og bør baseres på den kjente effekten av de forskjellige styrkene av Atozet (se pkt. 5.1, tabell 4) og responsen på pågående kolesterolsenkende behandling. Dosejusteringer bør gjøres i intervaller på 4 uker eller mer.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi

Dosen av Atozet for pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi er 10/10 mg til 10/80 mg daglig. Atozet kan gis som tillegg til annen lipidsenkende behandling (f.eks. LDL-aferease) hos disse pasientene eller hvis slik behandling ikke er tilgjengelig.

Bruk sammen med andre legemidler

Atozet bør gis enten ≥ 2 timer før eller ≥ 4 timer etter administrering av midler som øker utskillelsen av gallesyre.

Hos pasienter som bruker antivirale legemidler mot hepatitt C, som elbasvir/grazoprevir, samtidig med Atozet, skal ikke dosen med Atozet overskride 10/20 mg/dag (se pkt. 4.4 og 4.5).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Atozet hos barn har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.2). Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nedsatt leverfunksjon

Atozet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Atozet er kontraindisert hos pasienter med aktiv leversykdom (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Atozet er til oral administrering. Atozet kan gis som en enkeltdose når som helst på dagen, med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Behandling med Atozet er kontraindisert ved graviditet og amming, og hos fertile kvinner som ikke bruker hensiktsmessig prevensjon (se pkt. 4.6).

Atozet er kontraindisert hos pasienter med aktiv leversykdom eller uforklarlig vedvarende økning av serumtransaminaser som overskrider 3 ganger øvre normalgrense (ULN).

Atozet er kontraindisert hos pasienter behandlet med de antivirale legemidlene mot hepatitt C, glekaprevir/pibrentasvir.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Myopati/rabdomyolyse

Etter markedsføring av ezetimib er tilfeller av myopati og rabdomyolyse rapportert. De fleste pasientene som utviklet rabdomyolyse tok et statin samtidig med ezetimib. Rabdomyolyse er imidlertid rapportert svært sjelden når ezetimib er tatt alene og når ezetimib er tatt i tillegg til andre midler som er forbundet med økt risiko for rabdomyolyse.

Atozet inneholder atorvastatin. Som andre HMG-CoA reduktasehemmere kan atorvastatin i sjeldne tilfeller påvirke skjelettmuskulaturen og forårsake myalgi, myositt og myopati som kan utvikle seg til rabdomyolyse, en potensielt livstruende tilstand som er karakterisert ved markant forhøyede kreatinkinasenivåer (CK) (> 10 ganger øvre normalgrense (ULN)), myoglobinemi og myoglobinuri, som kan føre til nyresvikt.

Før behandling

Atozet bør forskrives med forsiktighet hos pasienter som er predisponert for rabdomyolyse. For å etablere et referansenivå bør CK måles før behandlingen starter i følgende tilfeller:

- nedsatt nyrefunksjon
- hypotyreose
- tidligere erkjent muskelsykdom eller familiær muskelsykdom
- tidligere muskelpåvirkning med statin eller fibrat
- tidligere leversykdom og/eller ved høyt alkoholinntak
- hos eldre (alder > 70 år), bør nødvendigheten av en slik måling vurderes i sammenheng med tilstedeværelse av andre predisponerende faktorer for rabdomyolyse
- situasjoner der økning i plasmanivå kan forekomme, som interaksjoner (se pkt. 4.5) og spesielle populasjoner, inkludert genetiske subpopulasjoner (se pkt. 5.2)

I slike tilfeller skal behandlingsrisikoen vurderes i forhold til mulige fordeler, og klinisk overvåking er anbefalt.

Ved signifikant forhøyet CK før behandlingsstart (> 5 x ULN), bør behandlingen ikke startes.

Måling av kreatinkinase

Kreatinkinase (CK) bør ikke måles etter kraftige fysiske anstrengelser eller i nærvær av annen plausibel alternativ årsak til forhøyet CK, da dette vanskeliggjør tolkningen av resultatene. Hvis CK er signifikant forhøyet i utgangspunktet (> 5 ganger ULN), bør det foretas nye målinger innen 5-7 dager for å bekrefte resultatene.

Under behandling

- Pasienter skal oppfordres til straks å rapportere om muskelsmerter, -kramper eller -svakhet, særlig dersom dette forekommer i kombinasjon med sykdomsfølelse eller feber, eller dersom muskelsymptomene vedvarer etter avsluttet behandling med Atozet.
- Dersom slike symptomer oppstår under behandling med Atozet, skal CK-nivåene måles. Dersom nivåene er signifikant forhøyet (> 5 x ULN), skal behandlingen avbrytes.
- Dersom muskelsymptomene er alvorlige og medfører daglig ubehag, selv om CK-nivåene er ≤ 5 x ULN, skal seponering av behandlingen vurderes.
- Dersom symptomene blir borte og CK-nivåene normaliseres, kan gjenoppstart med Atozet eller ny behandling med et annet statinholdig preparat overveies, med laveste dose og tett oppfølging.
- Atozet må seponeres dersom klinisk signifikant forhøyelse av CK-nivået (> 10 ganger ULN) oppstår, eller dersom rabdomyolyse diagnostiseres eller mistenkes.
- Det har vært meget sjeldne rapporter om en immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM) under eller etter behandling med noen statiner. IMNM karakteriseres klinisk ved vedvarende

proksimal muskelsvakhet og forhøyet serumkreatinkinase, som vedvarer på tross av seponering av statinbehandling.

Som følge av atorvastatinkomponenten i Atozet øker risikoen for rabdomyolyse når Atozet administreres samtidig med visse legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av atorvastatin, slik som potente hemmere av CYP3A4 eller transportproteiner (f.eks. ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol og hiv-proteasehemmere inkludert ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir etc.). Risikoen for myopati kan også øke ved samtidig bruk av gemfibrozil og andre fibrinsyrederivater, antivirale legemidler til behandling av hepatitt C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), erytromycin eller niacin. Hvis mulig, bør annen (ikke-interagerende) behandling vurderes i stedet for disse legemidlene (se pkt. 4.8).

I tilfeller der samtidig administrering av disse legemidlene og Atozet er nødvendig, bør nytte/risikoverdien ved samtidig behandling vurderes nøye. Når pasienter får legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av atorvastatin, anbefales en lavere maksimaldose av Atozet. I tillegg bør en lavere startdose av Atozet vurderes ved samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere og egnet klinisk monitorering av disse pasientene anbefales (se pkt. 4.5).

Atorvastatin må ikke gis samtidig med systemiske formuleringer av fusidinsyre eller innen 7 dager etter avsluttet behandling med fusidinsyre. Hos pasienter der bruk av systemisk fusidinsyre anses som nødvendig, bør statinbehandlingen diskontinueres under hele behandlingstiden med fusidinsyre. Det er rapportert om rabdomyolyse (inkludert noen dødsfall) hos pasienter som fikk fusidinsyre i kombinasjon med statiner (se pkt. 4.5). Pasienter bør tilrådes å søke medisinsk veiledning umiddelbart dersom de opplever symptomer på muskelsvakhet, smerte eller ømhet.

Statinbehandling kan reintroduceres 7 dager etter at siste dose med fusidinsyre er gitt.

I særskilte tilfeller med behov for forlenget behandling med systemisk fusidinsyre, f.eks. ved behandling av alvorlige infeksjoner, skal samtidig administrering av Atozet og fusidinsyre bare vurderes fra tilfelle til tilfelle og under tett medisinsk tilsyn.

Daptomycin

Tilfeller av myopati og/eller rabdomyolyse er rapportert ved samtidig administrering av HMG-CoA-reduktasehemmere (f.eks. atorvastatin og ezetimib/atorvastatin) og daptomycin. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av HMG-CoA-reduktasehemmere sammen med daptomycin da begge midler kan forårsake myopati og/eller rabdomyolyse når de gis alene. Midlertidig seponering av Atozet bør vurderes hos pasienter som får daptomycin, med mindre nytten av samtidig bruk oppveier risikoen. Se preparatomtalen til daptomycin for ytterligere informasjon om denne potensielle interaksjonen med HMG-CoA-reduktasehemmere (f.eks. atorvastatin og ezetimib/atorvastatin) og for ytterligere retningslinjer tilknyttet monitorering. (Se pkt. 4.5).

Myasthenia gravis og okulær myasteni

I noen få tilfeller, har statiner blitt rapportert å indusere de novo eller forverre eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). Atozet skal seponeres ved forverring av symptomer. Tilbakefall når samme eller et annet statin ble (re-) administrert har blitt rapportert.

Leverenzymmer

I kontrollerte studier hvor pasienter har fått ezetimib samtidig med atorvastatin, er det sett påfølgende økning i serumtransaminaser (≥ 3 ganger øvre normalgrense [ULN]) (se pkt. 4.8).

Leverfunksjonsprøver bør tas før behandlingen starter og deretter regelmessig. Pasienter som utvikler tegn eller symptomer på leverskade bør få utført leverfunksjonstester. Pasienter som får økte transaminasenivåer skal monitoreres til abnormiteten(e) er løst. Dersom økning i transaminasenivåene til mer enn 3 x ULN vedvarer, anbefales dosereduksjon eller seponering av Atozet.

Atozet bør brukes med forsiktighet hos pasienter som inntar store mengder alkohol og/eller som har leversykdom i anamnesen.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av økt eksponering for ezetimib hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke kjent. Atozet anbefales derfor ikke til disse pasientene (se pkt. 5.2).

Fibrater

Sikkerhet og effekt av ezetimib administrert samtidig med fibrater har ikke blitt fastslått. Derfor anbefales ikke samtidig administrering av Atozet og fibrater (se pkt. 4.5).

Ciklosporin

Forsiktighet bør utvises ved oppstart av Atozet dersom pasienten går på ciklosporin. Konsentrasjonene av ciklosporin bør monitoreres hos pasienter som får Atozet og ciklosporin (se pkt. 4.5).

Antikoagulantia

International Normalised Ratio (INR) bør monitoreres hensiktsmessig hvis Atozet gis i tillegg til warfarin eller andre blodfortynnende legemidler av typen kumarin eller fluindion (se pkt. 4.5).

Forebygging av slag ved aggressiv reduksjon i kolesterolnivåer (SPARCL)

I en post-hoc-analyse av subtyper av slag hos pasienter uten koronar hjertesykdom, som nylig hadde hatt et slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), var det en høyere forekomst av hjerneblødninger hos pasienter behandlet med atorvastatin 80 mg sammenlignet med placebo. Den økte risikoen var spesielt bemerket hos pasienter med hjerneblødning eller lakunært infarkt i anamnesen ved studiestart. Nytte/risiko balansen for atorvastatin 80 mg er ikke fastslått for pasienter med hjerneblødning eller lakunært infarkt i anamnesen. Den potensielle risikoen for hjerneblødning skal vurderes nøye før behandlingsstart (se pkt. 5.1).

Interstitiell lungesykdom

Enkeltstående tilfeller av interstitiell lungesykdom er rapportert med noen statiner, spesielt ved langtidsbehandling (se pkt. 4.8). Kjennetegn kan være dyspné, ikke-produktiv hoste og redusert generell helse (fatigue, vekttap og feber). Hvis det er mistanke om interstitiell lungesykdom, skal behandling med statin avsluttes.

Diabetes mellitus

Det er funnet indikasjoner på at statiner som klasse øker blodsukkeret, og at noen pasienter med høy risiko for fremtidig diabetes, kan utvikle behandlingskrevende hyperglykemi der vanlig diabetesbehandling er hensiktsmessig. Risikoen oppveies imidlertid av reduksjonen i vaskulær risiko som statiner gir. Derfor bør ikke dette være grunnlag for å stanse behandlingen. Pasienter i risikozonen (fastende blodglukose 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², forhøyede triglyserider og hypertensjon) bør følges opp både klinisk og biokjemisk i henhold til nasjonale retningslinjer.

Hjelpestoffer

Atozet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Atozet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per tablett og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Flere mekanismer kan bidra til potensielle interaksjoner med HMG Co-A-reduktasehemmere. Legemidler og urtepreparater som hemmer bestemte enzymer (f.eks. CYP3A4) og/eller reaksjonsveier for transportører (f.eks. OATP1B) kan øke plasmakonsentrasjonen av atorvastatin og kan føre til økt risiko for myopati/rabdomyose.

Sjekk produktinformasjonen til alle samtidig administrerte legemidler for å skaffe ytterligere informasjon om deres potensielle interaksjoner med atorvastatin og/eller muligheten for enzym- eller transportørforandringer og mulig tilpasning av dose og behandlingsregime.

Farmakodynamiske interaksjoner

Atorvastatin metaboliseres via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) og er et substrat til leveropptakstransportørene, organisk anion-transporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1) og 1B3 (OATP1B3). Metabolittene til atorvastatin er substrater av OATP1B1. Atorvastatin er også identifisert som et substrat av multiresistensprotein 1 (MDR1) og brystkreftresistensprotein (BCRP), noe som kan begrense absorpsjon av atorvastatin i tarmen og utskillelsen av atorvastatin fra galleblæren (se pkt. 5.2). Samtidig administrering av legemidler som hemmer CYP3A4 eller transportproteiner kan føre til økt plasmakonsentrasjon av atorvastatin og en økt risiko for myopati. Risikoen kan også økes ved samtidig administrering av Atozet med andre legemidler som har et potensiale for å indusere myopati, slik som fibrinsyrederivater og ezetimib (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Atozet

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner ble sett når ezetimib ble administrert samtidig med atorvastatin.

Andre legemidlers effekt på Atozet

Ezetimib

Antacida: Samtidig administrering av antacida reduserte absorpsjonshastigheten for ezetimib, men hadde ingen effekt på biotilgjengeligheten av ezetimib. Den nedsatte absorpsjonshastigheten vurderes ikke som klinisk signifikant.

Kolestyramin: Samtidig administrering av kolestyramin reduserte gjennomsnittlig areal under kurven (AUC) av total ezetimib (ezetimib + ezetimibglukuronid) med omtrent 55 %. Den gradvis økende reduksjonen av LDL-kolesterol på grunn av tillegg av Atozet til kolestyramin kan minskes av denne interaksjonen (se pkt. 4.2).

Ciklosporin: I en studie med åtte nyretransplanterte pasienter med kreatininclearance > 50 ml/min på stabil dose ciklosporin, førte en enkeltdose med 10 mg ezetimib til en 3,4 ganger (intervall 2,3 til 7,9 ganger) økning i gjennomsnittlig AUC for total ezetimib sammenlignet med en frisk kontrollgruppe fra en annen studie (n = 17) som fikk ezetimib alene. I en annen studie ble det sett en 12 ganger høyere eksponering for total ezetimib hos en nyretransplantert pasient med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som fikk flere legemidler, inklusive ciklosporin, sammenlignet med ezetimib gitt alene ved samtidige kontroller. I en overkrysningsstudie over to perioder fikk 12 friske frivillige 20 mg ezetimib daglig i 8 dager og en enkeltdose på 100 mg ciklosporin på dag 7. Dette resulterte i en gjennomsnittlig økning på 15 % av AUC for ciklosporin (spredning fra 10 % reduksjon til 51 % økning) sammenlignet med en enkeltdose på 100 mg ciklosporin alene. En kontrollert studie på effekten av ezetimib administrert samtidig med ciklosporin har ikke blitt utført hos nyretransplanterte pasienter. Forsiktighet bør utvises ved oppstart av Atozet dersom pasienten går på ciklosporin. Konsentrasjonene av ciklosporin bør monitoreres hos pasienter som får Atozet og ciklosporin (se pkt. 4.4).

Fibrater: Samtidig administrering av fenofibrat eller gemfibrozil økte totalkonsentrasjonen av ezetimib med henholdsvis omtrent 1,5 og 1,7 ganger. Selv om disse økningene ikke er vurdert som klinisk signifikante, er samtidig bruk av Atozet og fibrater ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Atorvastatin

CYP3A4-hemmere: Potente CYP3A4-hemmere har vist å føre til markant økning i konsentrasjonen av atorvastatin (se tabell 1 og spesifikk informasjonen under). Samtidig administrering av potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, noen antivirale legemidler som brukes i behandling av HCV (f.eks. elbasvir/grazoprevir) og hiv-proteasehemmere inkludert ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir osv.) bør om mulig unngås. I tilfeller der samtidig administrering av disse legemidlene og Atozet ikke kan unngås, bør det vurderes en lavere startdose og maksimaldose av Atozet og egnet klinisk monitorering av disse pasientene anbefales (se tabell 1).

Moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. erytromycin, diltiazem, verapamil og flukonazol) kan øke plasmakonsentrasjonene av atorvastatin (se tabell 1). Økt risiko for myopati er sett ved bruk av erytromycin i kombinasjon med statiner. Det er ikke utført interaksjonsstudier som evaluerer effekten av amiodaron eller verapamil på atorvastatin. Både amiodaron og verapamil er kjent for å hemme CYP3A4-aktivitet og samtidig administrering av Atozet kan føre til økt eksponering for atorvastatin. Derfor bør en lavere maksimaldose av Atozet vurderes og egnet klinisk monitorering av pasienten anbefales ved samtidig bruk av moderate CYP3A4-hemmere. Egnet klinisk monitorering er anbefalt etter oppstart eller ved dosejustering av hemmeren.

Hemmere av brystkreftresistensprotein (BCRP): Samtidig bruk av legemidler som hemmer BCRP (f.eks. elbasvir og grazoprevir), kan medføre økt plasmakonsentrasjon av atorvastatin og økt risiko for myopati. Dosejustering av atorvastatin må derfor vurderes avhengig av foreskrevet dose. Elbasvir og grazoprevir gitt samtidig med atorvastatin øker plasmakonsentrasjonen av atorvastatin 1,9 ganger (se tabell 1). Dosen med Atozet skal derfor ikke overskride 10/20 mg daglig hos pasienter som får samtidig behandling med legemidler som inneholder elbasvir eller grazoprevir (se pkt. 4.2 og 4.4).

Indusere av cytokrom P450 3A4: Samtidig administrering av atorvastatin og indusere av cytokrom P450 3A4 (f.eks. efavirenz, rifampicin, johannesurt) kan føre til variable reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av atorvastatin. På grunn av rifampicins doble interaksjonsmekanisme (cytokrom P450 3A4 induksjon og hemming av lever-opptak-transportøren OATP1B1), anbefales det at Atozet og rifampicin tas til samme tid når de brukes sammen, da en forsinket administrering av atorvastatin etter administrering av rifampicin har blitt assosiert med en signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av atorvastatin. Effekten av rifampicin på konsentrasjonen av atorvastatin i hepatocytter er likevel ukjent, og hvis samtidig administrering ikke kan unngås bør pasientene følges opp nøye med tanke på effekt.

Transporthemmere: Hemmere av transportproteiner (f.eks. ciklosporin) kan øke den systemiske eksponeringen av atorvastatin (se tabell 1). Effekten av hemming av lever-opptak-transportører på konsentrasjonen av atorvastatin i hepatocytter er ukjent. Hvis samtidig administrering ikke kan unngås, anbefales både en dosereduksjon av Atozet samt klinisk monitorering med tanke på effekt (se tabell 1).

Gemfibrozil/fibrinsyrederivater: Bruk av fibrater alene assosieres av og til med muskelrelaterte hendelser, inkludert rabdomyolyse. Risikoen for disse hendelsene kan øke ved samtidig bruk av fibrinsyrederivater og atorvastatin.

Ezetimib: Monoterapi med ezetimib er assosiert med muskelrelaterte hendelser, inkludert rabdomyolyse. Risiko for disse bivirkningene kan derfor være økt ved samtidig bruk av ezetimib og atorvastatin. Hensiktsmessig klinisk vurdering er anbefalt hos disse pasientene.

Kolestipol: Plasmakonsentrasjoner av atorvastatin og dets aktive metabolitter var lavere (ca. 25 %) når kolestipol ble administrert samtidig med atorvastatin. Likevel var lipideffekten større når atorvastatin og kolestipol ble gitt samtidig enn når det enkelte legemidlet ble gitt alene.

Fusidinsyre: Risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse, kan være økt ved samtidig bruk av systemisk fusidinsyre og statiner. Mekanismen bak denne interaksjonen (om den er farmakodynamisk, farmakokinetisk eller begge deler) er fremdeles ukjent. Det er rapportert om rabdomyolyse (inkludert noen dødsfall) hos pasienter som fikk denne kombinasjonen.

Dersom behandling med systemisk fusidinsyre anses nødvendig, bør behandlingen med atorvastatin diskontinueres under hele behandlingstiden med fusidinsyre. **Se også pkt. 4.4.**

Kolkisin: Selv om det ikke er utført interaksjonsstudier med atorvastatin og kolkisin, er det rapportert tilfeller av myopati ved samtidig administrering av atorvastatin og kolkisin. Det bør utvises forsiktighet ved forskrivning av atorvastatin sammen med kolkisin.

Daptomycin: Risikoen for myopati og/eller rabdomyolyse kan være økt ved samtidig administrering av HMG-CoA-reduktasehemmere og daptomycin. Midlertidig seponering av Atozet bør vurderes hos pasienter som får daptomycin, med mindre nytten av samtidig bruk oppveier risikoen (se pkt. 4.4).

Boceprevir: Eksponering for atorvastatin økte når det ble gitt sammen med boceprevir. Når samtidig administrering av Atozet er nødvendig, bør man vurdere lavest mulig dose av Atozet med titrering opp til ønsket effekt mens man utfører sikkerhetsmonitorering, uten å overskride en daglig dose på 10/20 mg. For pasienter som bruker Atozet bør ikke den daglige dosen med Atozet overskride 10/20 mg ved samtidig administrering av boceprevir.

Effekter av Atozet på farmakokinetikken til andre legemidler

Ezetimib

I prekliniske studier er det vist at ezetimib ikke induserer cytokrom P450 legemiddelmetaboliserende enzymer. Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner er sett mellom ezetimib og legemidler som metaboliseres via cytokrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 og 3A4 eller N-acetyltransferase.

Antikoagulantia: I en studie med tolv friske voksne menn var det ingen signifikant effekt på biotilgjengeligheten av warfarin og protrombintiden ved samtidig administrering av ezetimib (10 mg en gang daglig). Etter markedsføring er det likevel rapportert om økt International Normalised Ratio (INR) hos pasienter som fikk ezetimib i tillegg til warfarin eller fluindion. Hvis Atozet gis i tillegg til warfarin, andre blodfortynnende legemidler av typen kumarin eller fluindion bør INR monitoreres hensiktsmessig (se pkt. 4.4).

Atorvastatin

Digoksin: Når gjentatte doser av digoksin og 10 mg atorvastatin ble gitt samtidig, var steady-state konsentrasjonene av digoksin lett forhøyet. Pasienter som tar digoksin bør monitoreres hensiktsmessig.

Orale antikonsepsjonsmidler: Samtidig administrering av atorvastatin og orale antikonsepsjonsmidler medførte økte plasmakonsentrasjoner av noretisteron og etinyløstradiol.

Warfarin: I en klinisk studie med pasienter som fikk kronisk behandling med warfarin, førte samtidig administrering av atorvastatin 80 mg daglig og warfarin til en liten reduksjon på ca. 1,7 sekunder i protrombintiden de første 4 dagene av behandlingen, men den ble normalisert i løpet av 15 dager med atorvastatin-behandling. Selv om det bare er rapportert om svært sjeldne tilfeller av klinisk signifikante interaksjoner med antikoagulantia, bør protrombintiden bestemmes før oppstart med Atozet hos pasienter som bruker kumarin antikoagulantia og ofte nok i begynnelsen av behandlingen

til at ingen signifikante endringer i protrombintiden oppstår. Så snart en stabil protrombintid er fastslått, kan protrombintiden monitoreres ved de vanlige anbefalte intervallene for pasienter på kumarin antikoagulantia. Hvis dosen av Atozet endres eller behandlingen avsluttes, bør samme prosedyre gjentas. Atorvastatin-behandling har ikke blitt assosiert med blødninger eller med endringer i protrombintiden hos pasienter som ikke bruker antikoagulantia.

Tabell 1
Effekt av samtidig administrerte legemidler på farmakokinetikken til atorvastatin

Samtidig administrert legemiddel og doseregime	Atorvastatin		Atozet
	Dose (mg)	Endring i AUC ^{&}	Klinisk anbefaling [#]
Tipranavir 500 mg 2 ganger daglig/ ritonavir 200 mg 2 ganger daglig, 8 dager (dag 14 til 21)	40 mg på dag 1, 10 mg på dag 20	↑ 9,4 ganger	I tilfeller der samtidig administrering av Atozet er nødvendig, skal ikke Atozet 10 mg/10 mg daglig overstiges. Klinisk monitorering av disse pasientene er anbefalt.
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dag, fast dose	10 mg 1 gang daglig i 28 dager	↑ 8,7 ganger	
Lopinavir 400 mg 2 ganger daglig/ Ritonavir 100 mg 2 ganger daglig, 14 dager	20 mg 1 gang daglig i 4 dager	↑ 5,9 ganger	I tilfeller der samtidig administrering av Atozet er nødvendig, er lavere vedlikeholdsdoser av Atozet anbefalt. Ved Atozet doser som overskrider 10/20 mg er klinisk monitorering av pasientene anbefalt.
Klaritromycin 500 mg 2 ganger daglig, 9 dager	80 mg 1 gang daglig i 8 dager	↑ 4,4 ganger	
Sakinavir 400 mg 2 ganger daglig/ ritonavir 300 mg 2 ganger daglig fra dag 5-7, (økt til 400 mg 2 ganger daglig på dag 8), dag 5-18, 30 min etter atorvastatin dosering	40 mg 1 gang daglig i 4 dager	↑ 3,9 ganger	
Darunavir 300 mg 2 ganger daglig/ ritonavir 100 mg 2 ganger daglig, 9 dager	10 mg 1 gang daglig i 4 dager	↑ 3,3 ganger	I tilfeller der samtidig administrering av Atozet er nødvendig, er lavere vedlikeholdsdoser av Atozet anbefalt. Ved Atozet doser som overskrider 10/40 mg er klinisk monitorering av disse pasientene anbefalt.
Itrakonazol 200 mg 1 gang daglig, 4 dager	40 mg enkeltdose	↑ 3,3 ganger	
Fosamprenavir 700 mg 2 ganger daglig/ ritonavir 100 mg 2 ganger daglig, 14 dager	10 mg 1 gang daglig i 4 dager	↑ 2,5 ganger	
Fosamprenavir 1400 mg 2 ganger daglig, 14 dager	10 mg 1 gang daglig i 4 dager	↑ 2,3 ganger	

Nelfinavir 1250 mg 2 ganger daglig, 14 dager	10 mg 1 gang daglig i 28 dager	↑ 1,7 ganger^	Ingen spesielle anbefalinger.
Grapefruktjuice, 240 ml 1 gang daglig*	40 mg enkeltdose	↑ 37 %	Samtidig inntak av store mengder grapefruktjuice og Atozet er ikke anbefalt.
Diltiazem 240 mg 1 gang daglig, 28 dager	40 mg enkeltdose	↑ 51 %	Etter oppstart eller dosejustering av diltiazem, anbefales egnet klinisk monitorering av disse pasientene.
Erytromycin 500 mg 4 ganger daglig, 7 dager	10 mg enkeltdose	↑ 33 %^	Lavere maksimaldose og klinisk monitorering av disse pasientene anbefales.
Amlodipin 10 mg, enkeltdose	80 mg enkeltdose	↑ 18 %	Ingen spesielle anbefalinger.
Cimetidin 300 mg 4 ganger daglig, 2 uker	10 mg 1 gang daglig i 4 uker	↓ mindre enn 1 %^	Ingen spesielle anbefalinger.
Antacida suspensjon med magnesium og aluminiumhydroksider, 30 ml 4 ganger daglig, 2 uker	10 mg 1 gang daglig i 4 uker	↓ 35 %^	Ingen spesielle anbefalinger.
Efavirenz 600 mg 1 gang daglig, 14 dager	10 mg i 3 dager	↓ 41 %	Ingen spesielle anbefalinger.
Rifampicin 600 mg 1 gang daglig, 7 dager (administrert samtidig)	40 mg enkeltdose	↑ 30 %	Hvis samtidig administrering ikke kan unngås, anbefales det at Atozet og rifampicin tas til samme tid.
Rifampicin 600 mg 1 gang daglig, 5 dager (separate doser)	40 mg enkeltdose	↓ 80 %	Klinisk monitorering anbefales også.
Gemfibrozil 600 mg 2 ganger daglig, 7 dager	40 mg enkeltdose	↑ 35 %	Ikke anbefalt.
Fenofibrat 160 mg 1 gang daglig, 7 dager	40 mg enkeltdose	↑ 3 %	Ikke anbefalt.
Boceprevir 800 mg 3 ganger daglig, 7 dager	40 mg enkeltdose	↑ 2,3 ganger	Det anbefales lavere startdose og klinisk monitorering av disse pasientene. Atozet-dosen skal ikke overstige en daglig dose på 10/20 mg ved samtidig administrering av boceprevir.
Elbasvir 50 mg 1 gang daglig/ grazoprevir 200 mg 1 gang daglig, 13 dager	10 mg enkeltdose	↑ 1,94 ganger	Dosen med Atozet skal ikke overskride 10/20 mg daglig ved samtidig administrering av legemidler som inneholder elbasvir eller grazoprevir

Glekaprevir 400 mg en gang daglig/ pibrentasvir 120 mg en gang daglig, 7 dager	10 mg en gang daglig i 7 dager	↑ 8,3 ganger	Samtidig administrering med legemidler som inneholder glekaprevir eller pibrentasvir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
--	-----------------------------------	--------------	---

& Data angitt som x-ganger endring viser en enkel ratio mellom samtidig administrering og atorvastatin alene (f.eks. 1 gang = ingen endring). Data angitt som %-endring viser % endring relatert til atorvastatin gitt alene (f.eks. 0 % = ingen endring).

Se pkt. 4.4 og 4.5 for klinisk signifikans.

* Inneholder en eller flere komponenter som hemmer CYP3A4 og kan øke plasmaplasmakonsentrasjoner av legemidler metabolisert via CYP3A4. Inntak av et 240 ml glass med grapefruktjuice førte også til en reduksjon i AUC på 20,4 % for den aktive ortohydroksymetabolitten. Store mengder grapefruktjuice (mer enn 1,2 l daglig i 5 dager) økte AUC for atorvastatin 2,5 ganger og AUC for aktiv (atorvastatin og metabolitter).

^ Total atorvastatin ekvivalent aktivitet

Økning er markert som «↑», reduksjon som «↓»

Tabell 2
Effekt av atorvastatin på farmakokinetikken til samtidig administrerte legemidler

Atorvastatin og doseregime	Samtidig administrert legemiddel		Atozet
	Legemiddel/Dose (mg)	Endring i AUC ^{&}	Klinisk anbefaling
80 mg 1 gang daglig i 10 dager	Digoksin 0,25 mg 1 gang daglig, 20 dager	↑ 15 %	Pasienter som tar digoksin bør følges nøye.
40 mg 1 gang daglig i 22 dager	Orale antikonsepsjonsmidler 1 gang daglig, 2 måneder -noretisteron 1 mg -etinylostradiol 35 mikrog	↑ 28 % ↑ 19 %	Ingen spesielle anbefalinger.
80 mg 1 gang daglig i 15 dager	* Fenazon, 600 mg enkeltdose	↑ 3 %	Ingen spesielle anbefalinger.
10 mg 1 gang daglig i 4 dager	Fosamprenavir 1400 mg 2 ganger daglig, 14 dager	↓ 27 %	Ingen spesielle anbefalinger.

& Data angitt som %-endring viser % endring relatert til atorvastatin alene (f.eks. 0 % = ingen endring).

* Samtidig administrering av flere doser atorvastatin og fenazon hadde liten eller ingen påviselig effekt på clearance av fenazon.

Økning er markert som «↑», reduksjon som «↓»

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke hensiktsmessig prevensjon under behandlingen (se pkt. 4.3).

Graviditet

Aterosklerose er en kronisk prosess, og vanligvis vil seponering av lipidsenkende legemidler under graviditeten ha liten betydning for langtidsrisikoen knyttet til primær hyperkolesterolemi.

Atozet

Atozet er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3). Ingen kliniske data er tilgjengelige når det gjelder bruk av Atozet under graviditet. Atozet skal ikke brukes hos kvinner som er gravide, som prøver å bli gravide eller som mistenker at de er gravide. Behandling med Atozet skal opphøre under hele svangerskapet eller inntil det er bekreftet at kvinnen ikke er gravid (se pkt. 4.3).

Samtidig administrering av ezetimib og atorvastatin til drektige rotter indikerte at det var en substansrelatert økning i skjelettendringen «reduert ossifikasjon av brystbeinet» i gruppen som fikk høye doser ezetimib/atorvastatin. Dette kan være relatert til den observerte reduksjonen i føtal kroppsvekt. Hos drektige kaniner ble det observert en lav insidens av skjelettdeformiteter (sammenvokst brystben, sammenvokste kaudale virvler og asymmetrisk endring i brystbeinet).

Atorvastatin

Sikkerhet hos gravide kvinner er ikke fastslått. Ingen kliniske studier med atorvastatin er utført med gravide kvinner. Sjeldne rapporter på medfødte misdannelser etter intrauterin eksponering for HMG-CoA-reduktasehemmere er mottatt. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Maternal behandling med atorvastatin kan redusere de føtale nivåene av mevalonat, som er et forstadium i biosyntesen av kolesterol.

Ezetimib

Ingen kliniske data er tilgjengelig når det gjelder bruk av ezetimib under graviditet. Dyrestudier på bruk av ezetimib gitt som monoterapi har ikke vist direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskap, embryoføtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Amming

Atozet er kontraindisert ved amming. På grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger skal kvinner som bruker Atozet ikke amme barna sine. Studier på rotter har vist at ezetimib utskilles i morsmelk. Hos rotter var plasmakonsentrasjonene av atorvastatin og dets aktive metabolitter tilsvarende som i melk. Det er ikke kjent om virkestoffene i Atozet utskilles i morsmelk hos mennesker (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier for Atozet.

Atorvastatin

I dyrestudier hadde ikke atorvastatin noen effekt på mannlig eller kvinnelig fertilitet.

Ezetimib

Ezetimib hadde ingen effekt på fertiliteten til hann- eller hunnrotter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Atozet har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring og bruk av maskiner må man imidlertid være oppmerksom på at svimmelhet er rapportert.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Atozet (eller samtidig administrering av ezetimib og atorvastatin tilsvarende Atozet) er evaluert med tanke på sikkerhet hos flere enn 2400 pasienter i 7 kliniske studier.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger som er observert i kliniske studier med Atozet (eller samtidig administrering av ezetimib og atorvastatin tilsvarende Atozet), ezetimib eller atorvastatin, eller som er rapportert fra bruk av Atozet, ezetimib eller atorvastatin etter markedsføring, er listet opp i tabell 3. Bivirkningene er presentert etter organklasser og frekvens. Frekvensen av bivirkninger er rangert på følgende måte: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 3
Bivirkninger

Organklasser	Bivirkning
Frekvens	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Mindre vanlige	influenza
Ikke kjent	nasofaryngitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Ikke kjent	trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent	hypersensitivitet inkludert anafylaksi, angioødem, utslett og urtikaria
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Ikke kjent	redusert appetitt, anoreksi, hyperglykemi, hypoglykemi
Psykiske lidelser	
Mindre vanlige	depresjon, insomni, søvnforstyrrelser
Ikke kjent	mareritt
Nevrologiske sykdommer	
Mindre vanlige	svimmelhet, dysgeusi, hodepine, parestesi
Ikke kjent	hypoestesi, amnesi, perifer nevropati, myasthenia gravis
Øyesykdommer	
Ikke kjent	uklart syn, synsforstyrrelser, okulær myasteni
Sykdommer i øre og labyrint	
Ikke kjent	tinnitus, hørselstap
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	sinusbradykardi
Karsykdommer	
Mindre vanlige	hetetokt
Ikke kjent	hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige	dyspné
Ikke kjent	hoste, faryngolaryngalsmerte, epistaksis
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	diaré
Mindre vanlige	abdominalt ubehag, abdominal distensjon, abdominal smerte, smerter i nedre abdomen, smerter i øvre abdomen, forstoppelse, dyspepsi, flatulens, hyppig avføring, gastritt, kvalme, ubehag i magen
Ikke kjent	pankreatitt, gastroøsofageal reflukssykdom, eruktasjon, oppkast, munntørhet
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	hepatitt, gallesten, betennelse i galleblæren, kolestase, dødelig og ikke-dødelig leversvikt
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige	akne, urtikaria
Ikke kjent	alopesi, utslett, kløe, erythema multiforme, angionevrotisk ødem, bulløst dermatitt inkludert erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	myalgi
Mindre vanlige	artralgi, ryggsmarter, muskeltretthet, muskelspasmer, muskelsvakhet, smerter i ekstremiteter
Ikke kjent	myopati/rabdomyolyse, muskelruptur, tendinopati -

Organklasser Frekvens	Bivirkning
	noen ganger komplisert med ruptur, nakkesmerter, hevelse i ledd, myositt, lupuslignende syndrom, immunmediert nekrotiserende myopati (se pkt. 4.4)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Ikke kjent	gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige	asteni, fatigue, utilpasshet, ødem
Ikke kjent	brystmerter, smerter, perifert ødem, pyreksi
Undersøkelser	
Mindre vanlige	økning i ALAT og/eller ASAT, økt alkalisk fosfatase, økt kreatinkinase (CK) i blod, økt gamma-glutamyltransferase, økt leverenzym, unormal leverfunksjonstest, vektøkning
Ikke kjent	positiv test på hvite blodceller i urinen

Laboratorieverdier

I kontrollerte kliniske studier var forekomsten av klinisk betydningsfulle økninger i serumtransaminaser (ALAT og/eller ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$, påfølgende) 0,6 % for pasienter som ble behandlet med Atozet. Disse økningene var generelt asymptomatiske, ikke assosiert med kolestase og gikk tilbake til utgangspunktet enten spontant eller etter seponering av behandling (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger er rapportert med noen statiner:

- seksuell dysfunksjon
- uvanlige tilfeller av interstitiell lungesykdom, særlig ved langtidsbehandling (se pkt. 4.4)
- diabetes mellitus, frekvensen vil avhenge av tilstedeværelse eller fravær av risikofaktorer (fastende blodsukker $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, forhøyede triglyserider, hypertensjon i anamnesen)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Atozet

Ved tilfelle av overdosering bør symptomatisk og understøttende tiltak iverksettes. Leverfunksjonstester bør utføres og kreatininasenivåer i serum bør monitoreres.

Ezetimib

I kliniske studier ble administrering av ezetimib 50 mg/dag til 15 friske individer i inntil 14 dager eller 40 mg/dag til 18 pasienter med primær hyperlipidemi i inntil 56 dager, generelt godt tolerert. Noen få tilfeller av overdosering er rapportert. De fleste har ikke vært forbundet med bivirkninger. Rapporterte bivirkninger har ikke vært alvorlige. Hos dyr ble det ikke sett toksisitet etter orale enkeltdoser på 5000 mg/kg ezetimib hos rotter og mus og 3000 mg/kg hos hunder.

Atorvastatin

Grunnet stor grad av atorvastatinbinding til plasmaproteiner, er ikke hemodialyse forventet å kunne øke utskillelsen av atorvastatin signifikant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lipidmodifiserende midler, kombinasjoner, HMG-CoA reduktasehemmere i kombinasjon med andre lipidmodifiserende midler, ATC-kode: C10BA05

Atozet (ezetimib/atorvastatin) er et lipidsenkende legemiddel som selektivt hemmer absorpsjonen av kolesterol og beslektede plantesteroler i tynntarmen samt hemmer den endogene syntesen av kolesterol.

Virkningsmekanisme:

Atozet

Plasmakolesterol kommer fra absorpsjon fra tynntarmen og endogen syntese. Atozet inneholder ezetimib og atorvastatin, to lipidsenkende stoffer med komplementær virkningsmekanisme. Atozet reduserer forhøyet total kolesterol, low-density lipoprotein kolesterol (LDL-kolesterol), apolipoprotein B (Apo B), triglyserider og non-high-density lipoprotein kolesterol (non-HDL-kolesterol), og øker high-density lipoprotein kolesterol (HDL-kolesterol) via dobbel hemming av kolesterolabsorpsjon og kolesterol syntese.

Ezetimib

Ezetimib hemmer absorpsjon av kolesterol i tynntarmen. Ezetimib er oralt aktiv og har en virkningsmekanisme som er forskjellig fra andre klasser av kolesterolsenkende midler (som statiner, midler som øker utskillelsen av gallesyre [resiner], fibrinsyrederivater og plantesteroler). Det molekylære målet for ezetimib er sterol-transportøren, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), som er ansvarlig for opptaket av kolesterol og fytosteroler i tarmen.

Ezetimib lokaliseres på tynntarmens børstesøm og hemmer absorpsjonen av kolesterol, og derved reduseres mengden kolesterol som tilføres leveren fra tarmen. Statiner reduserer kolesterolsyntesen i leveren, og sammen utfyller disse forskjellige mekanismene hverandre og bidrar til kolesterolreduksjon. I en 2 ukers klinisk studie med 18 pasienter med hyperkolesterolemi, hemmet ezetimib absorpsjonen av kolesterol fra tarmen med 54 % sammenlignet med placebo.

En rekke prekliniske studier er utført for å bestemme selektiviteten av ezetimib med hensyn på hemmingen av kolesterolabsorpsjonen. Ezetimib hemmet absorpsjonen av [¹⁴C]-kolesterol uten å påvirke absorpsjonen av triglyserider, fettsyrer, gallesyrer, progesteron, etinyløstradiol eller fettløselige vitaminer A og D.

Atorvastatin

Atorvastatin er en selektiv kompetitiv hemmer av HMG-CoA-reduktase som er det hastighetsbegrensende enzymet ansvarlig for omdannelsen av 3-hydroksy-3-metyl-glutaryl-koenzym A til mevalonat, en forløper til ulike steroler, inkludert kolesterol. Triglyserider og kolesterol i lever inkorporeres i very low density lipoprotein (VLDL), utskilles i plasma og transporteres til perifere vev. LDL dannes fra VLDL og kataboliseres primært via reseptorer med høy affinitet for LDL (LDL-reseptor).

Atorvastatin senker plasmanivåene av kolesterol og serumkonsentrasjoner av lipoproteiner ved å hemme HMG-CoA-reduktase og deretter kolesterolbiosyntesen i lever. Samtidig øker antall LDL-reseptorer på celleoverflaten i lever, hvilket resulterer i økt opptak og nedbrytning av LDL.

Atorvastatin reduserer LDL-produksjonen og antall LDL-partikler. Atorvastatin produserer en markert og vedvarende økning av LDL-reseptoraktivitet koblet med en fordelaktig kvalitetsendring av de sirkulerende LDL partikler. Atorvastatin reduserer effektivt LDL-kolesterol hos pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi, en pasientgruppe som vanligvis ikke responderer på lipidsenkende medisinske produkter.

Atorvastatin har i en dose-respons studie vist seg å redusere konsentrasjonen av totalkolesterol (30-46 %), LDL-kolesterol (41-61 %), apolipoprotein B (34-50 %) og triglyserider (14-33 %), og samtidig i varierende grad å øke HDL-kolesterol og apolipoprotein A1. Disse resultatene er sammenfallende hos pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi, ikke-familiære former av hyperkolesterolemi og kombinert hyperlipidemi, inkludert pasienter med ikke-insulinavhengig diabetes mellitus.

Klinisk effekt og sikkerhet

I kontrollerte kliniske studier med Atozet ble totalkolesterol, LDL-kolesterol, Apo B og triglyserider redusert signifikant og HDL-kolesterol økt hos pasienter med hyperkolesterolemi.

Primær hyperkolesterolemi

I en placebokontrollert studie ble 628 pasienter med hyperlipidemi randomisert til å få placebo, ezetimib (10 mg), atorvastatin (10 mg, 20 mg, 40 mg eller 80 mg), eller samtidig administrert ezetimib og atorvastatin tilsvarende Atozet (10/10, 10/20, 10/40 og 10/80) i inntil 12 uker.

Pasienter som fikk alle dosene av Atozet ble sammenlignet med dem som fikk alle dosene av atorvastatin. Atozet reduserte totalkolesterol, LDL-kolesterol, Apo B, triglyserider og ikke-HDL-kolesterol og økte HDL-kolesterol signifikant mer enn atorvastatin alene (se tabell 4).

Tabell 4
Respons på Atozet hos pasienter med primær hyperlipidemi
(Gjennomsnittlig^a % endring fra ubehandlet baseline^b ved 12 uker)

Behandling (daglig dose)	N	Total- kolesterol I	LDL- kolesterol	Apo B	Tri- glyserider ^a	HDL- kolesterol	Ikke- HDL- kolesterol I
Samlede data (alle doser med Atozet) ^c	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Samlede data (alle doser med atorvastatin) ^c	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Ezetimib 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Placebo	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
Atozet etter dose							
10/10	65	-38	-53	-43	-31	+9	-49
10/20	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50
10/40	65	-42	-56	-45	-34	+5	-52
10/80	63	-46	-61	-50	-40	+7	-58
Atorvastatin etter dose							
10 mg	60	-26	-37	-28	-21	+6	-34
20 mg	60	-30	-42	-34	-23	+4	-39
40 mg	66	-32	-45	-37	-24	+4	-41
80 mg	62	-40	-54	-46	-31	+3	-51

^a For triglyserider, median % endring fra baseline

^b Baseline – bruker ingen lipidsenkende legemidler

^c Atozet samlet (10/10-10/80 mg) reduserte signifikant totalkolesterol, LDL-kolesterol, Apo B, triglyserider og ikke-HDL-kolesterol og økte HDL-kolesterol signifikant sammenlignet med alle doser atorvastatin samlet (10-80 mg).

I en kontrollert studie, Titration of Atorvastatin vs Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia (TEMPO) -studien, fikk 184 pasienter med et LDL-kolesterolnivå $\geq 2,6$ mmol/l og $\leq 4,1$ mmol/l og en moderat risiko for koronar hjertesykdom atorvastatin 20 mg i minst 4 uker før randomisering. Pasienter som ikke hadde et LDL-kolesterolnivå på $< 2,6$ mmol/l, ble

randomisert til enten å få ezetimib gitt samtidig med atorvastatin (tilsvarende Atozet 10 mg/20 mg) eller atorvastatin 40 mg i 6 uker.

Atozet 10 mg/20 mg var signifikant mer effektivt enn å doble atorvastatindosen til 40 mg til ytterligere å redusere total kolesterol (-20 % vs. -7 %), LDL-kolesterol (-31 % vs. -11 %), Apo B (-21 % vs. -8 %), og ikke-HDL-kolesterol (-27 % vs. -10 %). Resultatene for HDL-kolesterol og triglyserider mellom de to gruppene var ikke signifikant forskjellig. I tillegg oppnådde signifikant flere pasienter som fikk Atozet 10 mg/20 mg LDL-kolesterol <2,6 mmol/l sammenlignet med dem som fikk atorvastatin 40 mg, henholdsvis 84 % vs. 49 %.

I en kontrollert studie, The Ezetimibe Plus Atorvastatin vs Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients (EZ-PATH) -studien, fikk 556 pasienter med høy kardiovaskulær risiko med et LDL-kolesterolnivå mellom $\geq 1,8$ mmol/l og $\leq 4,1$ mmol/l, atorvastatin 40 mg i minst 4 uker før randomisering. Pasienter som ikke hadde et LDL-kolesterolnivå på $< 1,8$ mmol/l ble randomisert til å få enten ezetimib og atorvastatin gitt samtidig (tilsvarende Atozet 10 mg/40 mg) eller atorvastatin 80 mg i 6 uker

Atozet 10 mg/40 mg var signifikant mer effektivt enn å doble atorvastatindosen til 80 mg til ytterligere å redusere total kolesterol (-17 % vs. -7 %), LDL-kolesterol (-27 % vs. -11 %), Apo-B (-18 % vs. -8 %), triglyserider (-12 % vs. -6 %), og ikke-HDL-kolesterol (-23 % vs. -9 %). Resultatene for HDL-kolesterol mellom de to behandlingsgruppene var ikke signifikant forskjellig. I tillegg oppnådde signifikant flere pasienter som fikk Atozet 10 mg/40 mg LDL-kolesterol $< 1,8$ mmol/l sammenlignet med dem som fikk atorvastatin 80 mg, henholdsvis 74 % vs. 32 %.

I en 8 uker lang placebokontrollert studie ble 308 pasienter med hyperkolesterolemi som gikk på atorvastatin, men som ikke hadde nådd det nasjonale LDL-kolesterolmålet (LDL-kolesterolmålet er basert på baseline LDL-kolesterol og kardiovaskulær risiko) randomisert til å få enten ezetimib 10 mg eller placebo i tillegg til deres pågående atorvastatinbehandling.

Blant pasientene som ikke var på LDL-kolesterolmålet ved baseline (~83 %) oppnådde signifikant flere pasienter som fikk ezetimib administrert samtidig med atorvastatin LDL-kolesterolmålet sammenlignet med pasienter som fikk placebo administrert samtidig med atorvastatin, henholdsvis 67 % vs. 19 %. Ezetimib lagt til atorvastatinbehandling senket LDL-kolesterol signifikant mer enn placebo lagt til atorvastatinbehandling, henholdsvis 25 % vs. 4 %. Ezetimib lagt til atorvastatinbehandling reduserte også signifikant total kolesterol, Apo B og triglyserider sammenlignet med placebo lagt til atorvastatinbehandling.

I en kontrollert, 12 ukers, 2-fase studie ble 1539 pasienter med høy kardiovaskulær risiko med et LDL-kolesterolnivå mellom 2,6 og 4,1 mmol/l og som fikk atorvastatin 10 mg daglig, randomisert til å få: atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg, eller Atozet 10 mg/10 mg. Etter 6 ukers behandling (fase I) ble pasienter som fikk atorvastatin 20 mg og som ikke hadde oppnådd et LDL-kolesterolnivå på $< 2,6$ mmol/l enten byttet til atorvastatin 40 mg eller Atozet 10 mg/20 mg i 6 uker (fase II), og tilsvarende pasienter i rosuvastatin 10 mg-gruppen i fase I ble byttet til enten rosuvastatin 20 mg eller Atozet 10 mg/20 mg. Reduksjon i LDL-kolesterol og sammenligning mellom Atozet-gruppen og de andre behandlingsgruppene i studien er vist i tabell 5.

Tabell 5
Respons på Atozet* hos høy risiko-pasienter og LDL-kolesterolnivå mellom 2,6 og 4,1 mmol/l ved bruk av atorvastatin 10 mg ved baseline

Behandling	N	Prosentvis endring fra baseline [†]					
		Total-kolesterol	LDL-kolesterol	Apo B	Tri-glyserider [‡]	HDL-kolesterol	Ikke-HDL-kolesterol
Fase I							
Byttet fra atorvastatin 10 mg							
Atozet	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3

10 mg/10 mg							
Atorvastatin	480	-6,4 [§]	-9,5 [§]	-6,0 [¶]	-3,9	-1,1	-8,1 [§]
20 mg							
Rosuvastatin	939	-7,7 [§]	-13,0 [§]	-6,9 [#]	-1,1	+1,1	-10,6 [§]
10 mg							
Fase II							
Byttet fra							
atorvastatin 20 mg							
Atozet	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
10 mg/20 mg							
Atorvastatin	124	-3,8 ^b	-6,9 ^b	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 ^b
40 mg							
Byttet fra							
rosuvastatin 10 mg							
Atozet	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
10 mg/20 mg							
Rosuvastatin	205	-4,5 ^b	-7,5 ^b	-4,1 ^b	-3,2 [§]	+0,8	-6,4 ^b
20 mg							

* Samtidig administrert ezetimib og atorvastatin tilsvarende Atozet 10 mg/10 mg eller Atozet 10 mg/20 mg

† M-Estimat (basert på Hubers metode; 95 % KI og p-verdi ble beregnet ved å tilpasse en robust regresjonsmodell med betingelser for behandling og baseline)

‡ Geometrisk gjennomsnittlig prosentvis endring i triglyserider fra baseline ble beregnet ved tilbaketransformering via potensering av de modellbaserte gjennomsnittsverdiene for minste kvadrat (LS) og uttrykt som (geometrisk gjennomsnitt – 1) multiplisert med 100

[§] p < 0,001 vs. Atozet 10 mg/10 mg

[¶] p < 0,01 vs. Atozet 10 mg/10 mg

[#] p < 0,05 vs. Atozet 10 mg/10 mg

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

[§] p < 0,05 vs. Atozet 10 mg/20 mg

Tabell 5 inneholder ingen data som sammenligner effekten av Atozet 10 mg/10 mg eller 10 mg/20 mg til doser som er høyere enn atorvastatin 40 mg eller rosuvastatin 20 mg.

I en placebokontrollert studie, Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol-Lowering study (MIRACL)-studien, ble pasienter med akutt koronarsyndrom (non-Q infarkt eller ustabil angina) randomisert til å få atorvastatin 80 mg/dag (n = 1538) eller placebo (n = 1548). Behandling ble startet under den akutte fasen etter sykehusinnleggelse og varte i en periode på 16 uker. Atorvastatin 80 mg/dag ga en risikoreduksjon på 16 % (p = 0,048) for det kombinerte, primære endepunktet: død uavhengig av årsak, ikke-fatal hjerteinfarkt, gjenopplivning etter hjertestans, eller angina pectoris med myokardiskemi som krevde sykehusinnleggelse. Dette skyldtes i hovedsak en 26 % reduksjon i reinnleggelser på sykehus for angina pectoris med tegn til myokardiskemi (p = 0,018).

Atozet inneholder atorvastatin. I en placebokontrollert studie, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA), ble effekten av atorvastatin 10 mg på fatal og ikke-fatal koronar hjertesykdom vurdert hos 10 305 hypertensive pasienter i alderen 40-80 år med triglyseridnivåer ≤ 6,5 mmol/l og med minst tre kardiovaskulære risikofaktorer. Pasientene ble fulgt opp i en periode med median varighet på 3,3 år. Atorvastatin 10 mg reduserte signifikant (p < 0,001) den relative risikoen for: fatal koronar hjertesykdom pluss ikke-fatal hjerteinfarkt med 36 % (absolutt risikoreduksjon = 1,1 %), totale kardiovaskulære hendelser og revaskulariseringsprosedyrer med 20 % (absolutt risikoreduksjon = 1,9 %) og totale kardiovaskulære hendelser med 29 % (absolutt risikoreduksjon = 1,4 %).

I en placebokontrollert studie, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), ble effekten av atorvastatin 10 mg på kardiovaskulære endepunkter vurdert hos 2838 pasienter i alderen 40-75 år med

type 2 diabetes og en eller flere kardiovaskulære risikofaktorer; LDL $\leq$ 4,1 mmol/l, og triglyserider $\leq$ 6,8 mmol/l. Pasientene ble fulgt opp i en periode med median varighet på 3,9 år. Atorvastatin 10 mg reduserte signifikant ($p < 0,05$): hyppigheten av alvorlige kardiovaskulære hendelser med 37 % (absolutt risikoreduksjon = 3,2 %), risikoen for slag med 48 % (absolutt risikoreduksjon = 1,3 %) og risikoen for hjerteinfarkt med 42 % (absolutt risikoreduksjon = 1,9 %).

Forebygging av kardiovaskulære hendelser

I en ezetimib/simvastatin, multisenter, randomisert, dobbeltblind, aktivt kontrollert studie ble 18 144 pasienter inkludert innen 10 dager etter sykehusinnleggelse for akutt koronarsyndrom (ACS, enten akutt hjerteinfarkt (MI) eller ustabil angina (UA)). Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 til å få ezetimib/simvastatin 10/40 mg ($n = 9067$) eller simvastatin 40 mg ($n = 9077$) med en oppfølgingsperiode på median 6,0 år.

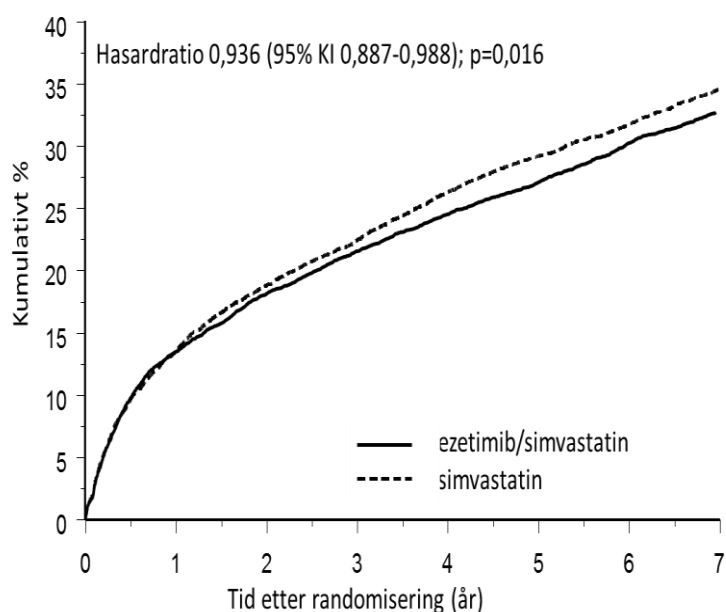
Pasientene hadde gjennomsnittsalder 63,6 år, 76 % var menn, 84 % var hvite og 27 % var diabetikere. Gjennomsnittlig LDL-kolesterol på tidspunkt for den studie kvalifiserende hendelsen var 80 mg/dl (2,1 mmol/l) for pasienter som allerede brukte lipidsenkende behandling ($n = 6390$) og 101 mg/dl (2,6 mmol/l) for pasienter som ikke fra tidligere brukte lipidsenkende behandling ($n = 11\,594$). Før sykehusinnleggelse for den kvalifiserende ACS-hendelsen, ble 34 % av pasientene behandlet med statin. Etter et år var gjennomsnittlig LDL-kolesterol for pasienter som fremdeles ble behandlet 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin og 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) i gruppen som fikk simvastatin monoterapi.

Det primære endepunktet var en samling bestående av kardiovaskulær død, alvorlige koronare hendelser (major coronary events, MCE, definert som ikke-dødelig hjerteinfarkt (MI), dokumentert ustabil angina som krevde sykehusinnleggelse eller uspesifisert revaskulariseringsprosedyre som inntraff minst 30 dager etter tildeling av randomisert behandling) og ikke-dødelig slag. Studien viste at behandling med ezetimib/simvastatin ga økt nytteverdi ved å redusere det primære sammensatte endepunktet kardiovaskulær død, MCE og ikke-dødelig slag, sammenlignet med bruk av simvastatin alene (relativ risikoreduksjon 6,4 %, $p = 0,016$). Det primære endepunktet inntraff hos 2572 av 9067 pasienter (7-årig Kaplan-Meier (KM)-rate 32,72 %) i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin og 2742 av 9077 pasienter (7-årig KM-rate 34,67 %) i gruppen som fikk simvastatin alene (se figur 1 og tabell 6). Denne økte nytteverdien er forventet å være tilsvarende ved samtidig bruk av ezetimib og atorvastatin. Total dødelighet var uendret i denne høyrisikogruppen.

Resultatene viste en generell nytteverdi for alle typer slag, men det var imidlertid en liten, ikke-signifikant økning i hjerneblødning i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin sammenlignet med gruppen som fikk simvastatin alene. Risiko for hjerneblødning ved samtidig administrering av ezetimib og høypotente statiner er ikke undersøkt i langtidsstudier.

Behandlingseffekten av ezetimib/simvastatin var generelt i overensstemmelse med de samlede resultatene på tvers av mange undergrupper, inkludert kjønn, alder, rase, sykehistorie med diabetes mellitus, lipidnivåer ved baseline, tidligere statinbehandling, tidligere slag og hypertensjon.

Figur 1: Effekt av ezetimib/simvastatin på det primære sammensatte endepunktet kardiovaskulær død, alvorlig koronar hendelse eller ikke-dødelig slag



Risikopasienter								
ezetimib/simvastatin	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
simvastatin	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Tabell 6
Alvorlige kardiovaskulære hendelser sortert etter behandlingsgruppe hos alle randomiserte pasienter i IMPROVE-IT

<u>Resultat</u>	Ezetimib/simvastatin 10/40 mg^a (N = 9067)		Simvastatin 40 mg^b (N = 9077)		Hasardratio (95 % KI)	p-verdi
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primært sammensatt effektendepunkt						
(Kardiovaskulær død, alvorlige koronare hendelser og ikke-dødelig slag)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Komponenter av det primære sammensatte endepunktet og utvalgte effektendepunkter (til enhver tid først forekommende spesifiserte hendelse)						
Kardiovaskulær død	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Alvorlig koronar hendelse:						
Ikke-dødelig MI	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Ustabil angina som krevde sykehusinnleggelse	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Koronar revaskularisering etter 30 dager	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Ikke-dødelig slag	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010

^a 6 % ble opptitrert til ezetimib/simvastatin 10/80 mg.

^b 27 % ble opptitrert til simvastatin 80 mg.

^c Kaplan-Meier-estimat etter 7 år.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH)

En dobbeltblindet, randomisert studie over 12 uker ble utført hos pasienter med en klinisk og/eller genotypisk HoFH-diagnose. Data ble analysert fra en undergruppe av pasienter (n = 36) som fikk atorvastatin 40 mg ved baseline. Økning av atorvastatindosen fra 40 mg til 80 mg (n = 12) ga en reduksjon i LDL-kolesterol på 2 % fra baseline med atorvastatin 40 mg. Ezetimib og atorvastatin gitt samtidig tilsvarende Atozet (10/40 mg og 10/80 mg samlet, n = 24) førte til en reduksjon i LDL-kolesterol på 19 % fra baseline med atorvastatin 40 mg. Hos pasientene som fikk ezetimib og

atorvastatin samtidig tilsvarende Atozet (10 mg/80 mg, n = 12), oppnådde man en reduksjon i LDL-kolesterol på 25 % fra baseline med atorvastatin 40 mg.

Etter at den 12 uker lange studien var ferdig kunne tilgjengelige pasienter (n = 35), som fikk atorvastatin 40 mg ved baseline, få ezetimib og atorvastatin, tilsvarende Atozet 10 mg/40 mg, administrert samtidig i ytterligere 24 måneder. Etter minst 4 uker med behandling kunne atorvastatindosen doubles til maksimaldose 80 mg. Etter de 24 månedene ga Atozet (10/40 og 10/80 samlet) en reduksjon av LDL-kolesterotet som var i overenstemmelse med det som ble sett etter 12 ukers studien.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Atozet for alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av hyperkolesterolemi og kombinert hyperlipidemi (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Atozet

Atozet er vist å være bioekvivalent til samtidig administrering av tabletter med korresponderende doser av ezetimib og atorvastatin.

Absorpsjon

Atozet

Effektene av et fettriikt måltid på farmakokinetikken til ezetimib og atorvastatin når de er gitt som Atozet, er sammenlignbare med dem som er rapportert for de enkelte tablettene.

Ezetimib

Etter oral administrering blir ezetimib raskt absorbert og i stor grad konjugert til et farmakologisk aktivt fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) inntre innen 1 til 2 timer for ezetimibglukuronid og 4 til 12 timer for ezetimib. Absolutt biotilgjengelighet for ezetimib kan ikke bestemmes siden forbindelsen er praktisk talt uløselig i vandige media egnet for injeksjon.

Samtidig administrering av mat (fettriikt eller fettfritt måltid) hadde ingen effekt på den orale biotilgjengeligheten av ezetimib administrert som 10 mg tabletter.

Atorvastatin

Atorvastatin absorberes raskt etter peroral administrering. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) inntre innen 1-2 timer. Absorpsjonsgraden øker proporsjonalt med atorvastatindosen. Etter oral administrering er atorvastatin filmdrasjerte tabletter 95-99 % biotilgjengelig sammenlignet med mikstur. Den absolutte biotilgjengeligheten av atorvastatin er ca. 12 %, og den systemiske tilgjengelighet av HMG-CoA-reduktasehemmeraktivitet er ca. 30 %. Den lave systemiske tilgjengeligheten skyldes presystemisk clearance i den gastrointestinale mucosa og/eller hepatisk førstepassasje-metabolisme.

Distribusjon

Ezetimib

Ezetimib og ezetimibglukuronid er henholdsvis 99,7 % og 88 til 92 % bundet til humane plasmaproteiner.

Atorvastatin

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum for atorvastatin er ca. 381 liter. Atorvastatin bindes ≥ 98 % til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Ezetimib

Ezetimib metaboliseres primært i tynntarmen og leveren via glukuronidkonjugering (en fase II-reaksjon) med påfølgende utskillelse i galle. Minimal oksidativ metabolisme (en fase I-reaksjon) er observert hos alle studerte dyrearter. Ezetimib og ezetimibglukuronid er de viktigste legemiddelderiverte forbindelsene påvist i plasma og utgjør henholdsvis omtrent 10 til 20 % og 80 til 90 % av det totale legemidlet i plasma. Både ezetimib og ezetimibglukuronid elimineres sakte fra plasma med tegn på betydelig enterohepatisk resirkulering. Halveringstiden for ezetimib og ezetimibglukuronid er omtrent 22 timer.

Atorvastatin

Atorvastatin metaboliseres via cytokrom P450 3A4 til orto- og parahydroksylerte derivater samt ulike beta-oksidasjonsprodukter. Bortsett fra andre nedbrytningsveier blir disse produktene ytterligere metabolisert via glukuronidering. *In-vitro* hemmes HMG-CoA reduktase like mye av orto- og parahydroksylerte metabolitter som av atorvastatin. Ca. 70 % av sirkulerende HMG-CoA reduktasehemmende aktivitet kan tilskrives aktive metabolitter.

Eliminasjon

Ezetimib

Etter oral administrering av ^{14}C -ezetimib (20 mg) til mennesker utgjorde total ezetimib omtrent 93 % av total radioaktivitet i plasma. Omtrent 78 % og 11 % av den administrerte radioaktiviteten ble gjenvunnet i henholdsvis fæces og urin over en 10 dagers oppsamlingsperiode. Etter 48 timer var det ikke sporebare nivåer av radioaktivitet i plasma.

Atorvastatin

Atorvastatin elimineres primært via gallen etter hepatisk og/eller ekstrahepatisk metabolisme. Enterohepatisk resirkulering synes forøvrig ikke å forekomme i noen større utstrekning. Gjennomsnittlig halveringstid for atorvastatin hos mennesker er ca. 14 timer. Halveringstiden for HMG-CoA reduktasehemming er ca. 20-30 timer som følge av nærvær av aktive metabolitter.

Atorvastatin er et substrat for leveropptakstransportørene, organisk anion-transporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1) og 1B3 (OATP1B3). Metabolittene til atorvastatin er substrater av OATP1B1. Atorvastatin er også identifisert som et substrat for efflukstransportørene multiresistensprotein 1 (MDR1) og brystkreftresistensprotein (BCRP), noe som kan begrense absorpsjonen av atorvastatin i tarmen og utskillelsen av atorvastatin fra galleblæren.

Pediatrisk populasjon

Ezetimib

Farmakokinetikken til ezetimib er lik for barn ≥ 6 år og voksne. Farmakokinetiske data hos barn < 6 år er ikke tilgjengelig. Klinisk erfaring hos barn og ungdom inkluderer pasienter med HoFH, HeFH eller sitosterolemi.

Atorvastatin

I en åpen 8-ukers studie ble Tanner-skala 1 ($n = 15$) og Tanner-skala 2 ($n = 24$) pediatriske pasienter (i alderen 6-17 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi og LDL-kolesterol ≥ 4 mmol/l ved baseline behandlet med henholdsvis atorvastatin 5 mg eller 10 mg tyggetabletter, eller 10 mg eller 20 mg filmdrasjerte tabletter én gang daglig. Kroppsvekt var den eneste signifikante ko-variabelen i den farmakokinetiske modellen for atorvastatinpopulasjonen. Tilsynelatende oral clearance av atorvastatin hos pediatriske personer framsto som tilsvarende den hos voksne når den ble skalert allometrisk for kroppsvekt. Reduksjonen i LDL-kolesterol og triglyserider som ble observert var forenlig med variasjonen av eksponering for atorvastatin og o-hydroksyatorvastatin.

Eldre

Ezetimib

Plasmakonsentrasjonen av total ezetimib er omtrent 2 ganger høyere hos eldre (≥ 65 år) enn hos yngre (18 til 45 år). Reduksjon av LDL-kolesterol og sikkerhetsprofilen er sammenlignbar mellom eldre og yngre personer behandlet med ezetimib.

Atorvastatin

Plasmakonsentrasjonen av atorvastatin og dens aktive metabolitter er høyere hos friske eldre enn hos yngre voksne, mens effekten på lipidene er sammenlignbar med den som sees hos yngre pasientgrupper.

Nedsatt leverfunksjon

Ezetimib

Etter en enkeltdose med 10 mg ezetimib økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib omtrent 1,7 ganger hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5 eller 6) sammenlignet med friske personer. I en 14 dagers studie med gjentatt dosering (10 mg daglig) hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 7 til 9), økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib omtrent 4 ganger på dag 1 og dag 14 sammenlignet med friske individer. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Ezetimib anbefales ikke til pasienter med moderat eller alvorlig (Child-Pugh score >9) nedsatt leverfunksjon, på grunn av ukjent effekt av den økte eksponeringen for ezetimib hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 4.4).

Atorvastatin

Plasmakonsentrasjonen av atorvastatin og dens aktive metabolitter øker markert (ca. 16 ganger økning av C_{max} og 11 ganger økning av AUC) hos pasienter med kronisk alkoholisk leversykdom (Child-Pugh B).

Nedsatt nyrefunksjon

Ezetimib

Etter en enkeltdose med 10 mg ezetimib hos pasienter med alvorlig nyresykdom ($n = 8$; gjennomsnittlig $CrCl \leq 30$ ml/min/1,73 m²) økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib omtrent 1,5 ganger sammenlignet med friske individer ($n = 9$).

Ytterligere en pasient i denne studien (postrenal transplantasjon og som fikk flere forskjellige legemidler, inklusive ciklosporin) hadde en 12 ganger økning i eksponering for total ezetimib.

Atorvastatin

Nyresykdom påvirker verken plasmakonsentrasjoner eller lipideffekter av atorvastatin og dens aktive metabolitter.

Kjønn

Ezetimib

Plasmakonsentrasjonen av total ezetimib er noe høyere (omtrent 20 %) hos kvinner enn hos menn. Reduksjon av LDL-kolesterol og sikkerhetsprofilen er sammenlignbar mellom kvinner og menn behandlet med ezetimib.

Atorvastatin

Konsentrasjonen av atorvastatin og dens aktive metabolitter hos kvinner er forskjellig fra dem hos menn (kvinner: ca. 20 % høyere C_{max} og ca. 10 % lavere AUC). Disse forskjellene hadde ingen klinisk betydning og resulterte ikke i noen klinisk signifikant forskjell i lipideffekten blant menn og kvinner.

SLOC1B1 polymorfi

Atorvastatin

Hepatisk opptak av alle HMG-CoA – reduktasehemmere, inkludert atorvastatin, involverer OATP1B1-transportøren. Hos pasienter med SLOC1B1 polymorfi er det risiko for økt eksponering av atorvastatin, noe som kan føre til en økt risiko for rabdomyolyse (se pkt. 4.4). Polymorfi i genkodingen OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) assosieres med en 2,4 ganger høyere atorvastatin eksponering (AUC) enn hos individer uten denne genotype varianten (c.521TT). Et genetisk redusert hepatisk opptak av atorvastatin er også mulig hos disse pasientene. Hvordan effekten påvirkes er ukjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Atozet

I tre måneders studier med rotter og hunder hvor ezetimib og atorvastatin ble gitt samtidig, var de observerte toksiske effektene i hovedsak dem som typisk observeres i sammenheng med statiner. De statinlignende histopatologiske funnene var begrenset til leveren. Noen av de toksiske effektene var mer uttalt enn det som er sett ved behandling med statiner alene. Dette skyldes farmakokinetiske og/eller farmakodynamiske interaksjoner etter samtidig behandling.

Samtidig administrering av ezetimib og atorvastatin til drektige rotter indikerte at det var en substansrelatert økning i skjelettendringen «reduisert ossifikasjon av brystbeinet » i gruppen som fikk høye doser ezetimib/atorvastatin (1000/108,6 mg/kg). Dette kan være relatert til den observerte reduksjonen i føtal kroppsvekt. Hos drektige kaniner ble det observert en lav forekomst av skjelettdeformiteter (sammenvokst brystben, sammenvokste kaudale virvler og asymmetrisk endring i brystbeinet).

I en serie med *in vivo* og *in vitro* tester viste ezetimib, gitt alene eller sammen med atorvastatin, ikke gentoksisk potensial.

Ezetimib

Dyrestudier på kronisk toksisitet av ezetimib identifiserte ikke noe målorgan for toksiske effekter. Hos hunder behandlet i fire uker med ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/dag), økte kolesterolkonsentrasjonen i cystisk galle med en faktor på 2,5 til 3,5. Likevel ble det i en ett års studie hos hunder som fikk doser opp til 300 mg/kg/dag ikke sett noen økning i forekomsten av gallesten eller andre hepatobiliære effekter. Betydningen av disse funnene for mennesker er ikke kjent. En risiko for dannelsen av gallestein ved terapeutisk bruk av ezetimib kan ikke utelukkes.

Langtids karsinogenforsøk med ezetimib var negative.

Ezetimib hadde ingen effekt på fertiliteten hos hann- eller hunnrotter og er heller ikke vist å være teratogent hos rotter eller kaniner, eller å påvirke prenatal eller postnatal utvikling. Ezetimib passerer placentabarrieren hos drektige rotter og kaniner etter gjentatt dosering med 1000 mg/kg/dag.

Atorvastatin

Atorvastatin var negativ for mutagent og klastogent potensiale i et batteri av 4 *in vitro* tester og 1 *in vivo* assay. Atorvastatin var ikke karsinogent hos rotter, men høye doser hos mus (resulterte i 6-11 ganger høyere AUC_{0-24 timer} enn hos mennesker ved høyeste anbefalte dose) viste hepatocellulære adenomer hos hanndyr og hepatocellulære karsinomer hos hundyr. Det er i eksperimentelle dyrestudier vist at HMG-CoA-reduktasehemmere kan påvirke utviklingen av embryo eller foster. Hos rotter, kaniner og hunder hadde atorvastatin ingen effekt på fertilitet og var ikke teratogent, men ved toksiske doser for mor ble det likevel sett føtal toksisitet hos rotter og kaniner. Utviklingen av rotteavkom var forsinket og post-natal overlevelse redusert når mor ble eksponert for høye doser atorvastatin. I rotter er det vist overførsel via placenta. Hos rotter er plasmakonsentrasjonene av atorvastatin lik den i melk. Det er ikke kjent om atorvastatin eller dets metabolitter utskilles i human melk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Ezetimiblag

- krysskarmellosenatrium
- laktosemonohydrat
- magnesiumstearat
- cellulose, mikrokrySTALLinsk
- povidon

natriumlaurylsulfat

Atorvastatinlag

cellulose, mikrokrySTALLinsk
laktosemonohydrat
hydroksypropylcellulose
krysskarmellosenatrium
polysorbat 80
kalsiumkarbonat
magnesiumstearat
silika, kolloidal vannfri

Filmdrasjering

hypromellose
makrogol 8000
titandioksid (E171)
talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot oksygen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Atozet 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg og 10 mg/80 mg

Pakninger med 10, 30, 90 og 100 filmdrasjerte tabletter i aluminium/aluminium (oPA-Al-PVC fordypning med Al lokk) blistere fylt med nitrogen.

Pakninger med 30 x 1 og 45 x 1 filmdrasjerte tabletter i endose aluminium/aluminium (oPA-Al-PVC fordypning med Al lokk) –blistere fylt med nitrogen.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg/10 mg: 13-9807

10 mg/20 mg: 13-9808
10 mg/40 mg: 13-9809
10 mg/80 mg: 13-9810

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. oktober 2014

Dato for siste fornyelse: 10. september 2019

10. OPPDATERINGSDATO

25.08.2023