

 20. september 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Atozet, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 28995

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Atozet

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver filmovertrukken tablet indeholder 10 mg ezetimib og 10 mg, 20 mg, 40 mg eller 80 mg atorvastatin (som atorvastatincalciumtrihydrat).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

En 10/10 mg filmovertrukken tablet indeholder 153 mg lactose.

En 10/20 mg filmovertrukken tablet indeholder 179 mg lactose.

En 10/40 mg filmovertrukken tablet indeholder 230 mg lactose.

En 10/80 mg filmovertrukken tablet indeholder 334 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter.

10 mg/10 mg tablet: Kapselformet, bikonveks, hvid til råhvid, filmovertrukken, 12,74 mm x 5,10 mm, med ”257” præget på den ene side.

10 mg/20 mg tablet: Kapselformet, bikonveks, hvid til råhvid, filmovertrukken, 14,48 mm x 5,79 mm, med ”333” præget på den ene side.

10 mg/40 mg tablet: Kapselformet, bikonveks, hvid til råhvid, filmovertrukken, 16,38 mm x 6,27 mm, med ”337” præget på den ene side.

10 mg/80 mg tablet: Kapselformet, bikonveks, hvid til råhvid, filmovertrukken, 19,05 mm x 7,94 mm, med ”357” præget på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

*Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser*

Atozet er indiceret til at reducere risikoen for kardiovaskulære hændelser (se pkt. 5.1) hos patienter med koronar hjertesygdom (CHD) og akut koronarsyndrom (AKS) i anamnesen, som enten tidligere har været eller ikke tidligere har været i behandling med et statin.

*Hyperkolesterolæmi*

Atozet er indiceret som tillægsbehandling til diæt hos voksne med primær (heterozygot familiær og non-familiær) hyperkolesterolæmi eller kombineret hyperlipidæmi, hvor behandling med et kombinationsprodukt er hensigtsmæssigt.

* patienter, der ikke er hensigtsmæssigt kontrolleret med et statin alene
* patienter, der allerede er i behandling med et statin og ezetimib

*Homozygot familiær hyperkolesterolæmi (HoFH)*

Atozet er indiceret som tillægsbehandling til diæt hos voksne med HoFH. Patienterne kan også få anden tillægsbehandling (f.eks. lavdensitetslipoprotein (LDL)-aferese).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Hyperkolesterolæmi og/eller koronar hjertesygdom (med AKS i anamnesen)*

Patienten skal overholde en relevant lipidsænkende diæt og skal fortsætte denne diæt under behandling med Atozet.

Doseringsområdet for Atozet er 10/10 mg/dag til 10/80 mg/dag. Typisk dosering er 10/10 mg en gang daglig. Der skal tages højde for patientens lavdensitetslipoprotein kolesterol (LDL-C) værdi, risikostatus for koronar hjertesygdom og respons på nuværende kolesterolsænkende behandling, når behandlingen startes eller dosis justeres.

Dosering af Atozet bør være individualiseret på basis af den kendte virkning af de forskellige doseringsstyrker af Atozet (se pkt. 5.1, tabel 4) samt respons på den nuværende kolesterolsænkende behandling. Eventuelle dosisjusteringer bør foretages med mindst 4 ugers mellemrum.

*Homozygot familiær hyperkolesterolæmi*

Dosering af Atozet til patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi er 10/10 mg/dag til 10/80 mg/dag. Atozet kan bruges som tillæg til anden lipidsænkende behandling (f.eks. LDL-aferese) hos disse patienter, eller hvis sådanne behandlinger ikke er tilgængelige.

*Samtidig anvendelse af anden medicin*

Administration af Atozet bør ske enten ≥2 timer før eller ≥4 timer efter administration af et galdesyrebindende lægemiddel.

Hos patienter, som tager de antivirale midler mod hepatitis C elbasvir/grazoprevir samtidig med Atozet, må dosis af Atozet ikke overstige 10/20 mg/dag (se pkt. 4.4 og 4.5).

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Atozets sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt (se pkt. 5.2). Der foreligger ingen data.

*Nedsat leverfunktion*

Atozet skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Atozet er kontraindiceret til patienter med aktiv leversygdom (se pkt. 4.3).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Administration

Atozet er til oral anvendelse. Atozet kan administreres som enkeltdosis på et hvilket som helst tidspunkt af dagen med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Behandling med Atozet er kontraindiceret under graviditet og amning og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender passende prævention (se pkt. 4.6).

Atozet er kontraindiceret til patienter med aktiv leversygdom eller uforklarlige vedvarende stigninger i serumtransaminaser, der er 3 gange højere end den øvre normalgrænse (ULN).

Atozet er kontraindiceret hos patienter, der behandles med de antivirale midler mod hepatitis C som glecaprevir/pibrentasvir.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Myopati/rhabdomyolyse

Efter markedsføring har der været rapporteret om tilfælde af myopati og rhabdomyolyse med ezetimib. De fleste af de patienter, der udviklede rhabdomyolyse, fik et statin samtidig med ezetimib. Rhabdomyolyse er imidlertid rapporteret meget sjældent i forbindelse med ezetimib-monoterapi og meget sjældent ved tilføjelse af ezetimib til andre lægemidler, som vides at være forbundet med øget risiko for rhabdomyolyse.

Atozet indeholder atorvastatin. Atorvastatin kan i sjældne tilfælde, i lighed med andre HMG-CoA-reduktasehæmmere, påvirke skeletmuskulaturen og forårsage myalgi, myositis og myopati, som kan udvikle sig til rhabdomyolyse, en potentielt livstruende tilstand, som er karakteriseret ved markant forhøjet kreatinkinase (CK) (>10 x den øvre normalgrænse), myoglobinæmi og myoglobinuri, som kan føre til nyresvigt.

*Før behandling*

Atozet skal ordineres med forsigtighed til patienter med faktorer, der prædisponerer for rhabdomyolyse. CK-niveauet skal måles, inden behandlingen startes i følgende tilfælde:

* nedsat nyrefunktion
* hypothyroidisme
* egen eller familiær anamnese med arvelige muskelsygdomme
* tidligere tilfælde af muskeltoksicitet med et statin eller fibrat
* tidligere tilfælde af leversygdom og/eller hvor betydelige mængder alkohol er indtaget
* hos ældre (alder >70 år) skal behovet for sådanne CK-målinger vurderes ud fra forekomsten af andre prædisponerende faktorer for rhabdomyolyse
* situationer hvor en stigning i plasmakoncentrationen kan forekomme, såsom interaktioner (se pkt. 4.5) og særlige populationer, herunder genetiske subpopulationer (se pkt. 5.2).

I disse tilfælde bør risikoen ved behandlingen overvejes i forhold til de mulige fordele, og klinisk monitorering anbefales.

Hvis CK-koncentrationen er betydeligt forhøjet (>5 x den øvre normalgrænse) ved *baseline*, bør behandling ikke initieres.

*Måling af kreatinkinase*

Kreatinkinase bør ikke måles efter krævende fysisk udfoldelse eller ved tilstedeværelse af andre plausible årsager til CK-stigning, da dette vanskeliggør fortolkning af værdierne. Hvis CK-koncentrationen er signifikant forhøjet ved *baseline* (>5 x den øvre normalgrænse), skal koncentrationen måles igen inden for 5-7 dage for at bekræfte resultaterne.

*Under behandling*

* Patienterne skal opfordres til omgående at rapportere muskelsmerter, kramper eller svækkelse, især hvis det ledsages af utilpashed eller feber, eller hvis muskeltegn og -symptomer vedvarer efter seponering af Atozet.
* Hvis disse symptomer opstår, mens en patient får behandling med Atozet, skal CK-værdien måles. Hvis denne værdi er signifikant forhøjet (>5 x den øvre normalgrænse), skal behandlingen seponeres.
* Seponering skal overvejes, hvis muskelsymptomerne er svære og medfører daglige gener, selvom stigningen i CK-værdien er forhøjet til ≤5 x den øvre normalgrænse.
* Hvis symptomerne forsvinder, og CK-værdien normaliseres, kan det overvejes at genoptage behandling med Atozet eller introducere et andet statinholdigt lægemiddel med den lavest mulige dosis og under nøje monitorering.
* Behandling med Atozet skal seponeres, hvis der opstår en klinisk signifikant stigning i CK-værdien (>10 x den øvre normalgrænse), eller hvis der diagnosticeres eller er mistanke om rhabdomyolyse.
* Der er i meget sjældne tilfælde beskrevet immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM) under eller efter behandling med visse statiner. Klinisk er IMNM kendetegnet ved vedvarende proksimal muskelsvaghed og forhøjet serumkreatinkinase, som begge vedvarer på trods af seponering af statinbehandlingen.

På grund af atorvastatinkomponenten i Atozet er der øget risiko for rhabdomyolyse, når Atozet administreres samtidigt med visse lægemidler, som kan øge plasmakoncentrationen af atorvastatin, såsom potente hæmmere af CYP3A4 eller transportproteiner (f.eks. ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol og hiv-proteasehæmmere, herunder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir osv.). Risikoen for myopati kan også stige ved samtidig brug af gemfibrozil og andre fibrinsyrederivater, antivirale midler til behandling af hepatitis C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), erythromycin eller niacin. Det bør overvejes, om det er muligt at give andre lægemidler (uden interaktion) i stedet for disse lægemidler (se pkt. 4.8).

I tilfælde hvor samtidig administration af disse lægemidler og Atozet er nødvendig, skal fordel og risiko ved samtidig behandling overvejes nøje. En lavere maksimaldosis af Atozet anbefales til patienter, der får lægemidler, som øger atorvastatins plasmakoncentration. Derudover bør det overvejes at nedsætte startdosis af Atozet, hvis der samtidig behandles med en potent CYP3A4-hæmmer, og passende klinisk monitorering af disse patienter anbefales (se pkt. 4.5).

Atorvastatin må ikke administreres samtidigt med systemiske formuleringer af fusidinsyre, eller inden for 7 dage efter behandlingen med fusidinsyre er stoppet. Hos patienter, hvor brug af systemisk fusidinsyre vurderes at være nødvendig, skal statinbehandlingen seponeres under hele behandlingsforløbet med fusidinsyre. Der er rapporteret om rhabdomyolyse (inklusive dødelige tilfælde) hos patienter, der fik denne kombination af fusidinsyre og statiner (se pkt. 4.5). Patienterne skal informeres om omgående at søge læge, hvis de oplever symptomer som muskelsvaghed, -smerter eller -ømhed.

Statinbehandlingen kan genoptages syv dage efter den sidste dosis af fusidinsyre.

I helt særlige tilfælde, hvor der er behov for langvarig systemisk behandling med fusidinsyre, f.eks. til behandling af svære infektioner, skal behovet for samtidig administration af Atozet og fusidinsyre overvejes i hvert enkelt tilfælde, og behandlingen skal ske under tæt lægelig overvågning.

Daptomycin

Der er rapporteret tilfælde af myopati og/eller rhabdomyolyse ved samtidig administration af HMG-CoA-reduktasehæmmere (f.eks. atorvastatin og ezetimib/atorvastatin) og daptomycin. Der skal udvises forsigtighed, når HMG-CoA-reduktasehæmmere ordineres sammen med daptomycin, da begge lægemidler kan forårsage myopati og/eller rhabdomyolyse, når de gives alene. Det bør overvejes at afbryde behandlingen med Atozet midlertidigt hos patienter, der tager daptomycin, medmindre fordelen ved samtidig administration opvejer risikoen. Se produktresuméet for daptomycin for at få yderligere oplysninger om denne potentielle interaktion med HMG-CoA-reduktasehæmmere (f.eks. atorvastatin og ezetimib/atorvastatin) og for yderligere vejledning med hensyn til monitorering (se pkt. 4.5).

Myasthenia gravis og okulær myasteni

Der er indberettet enkelte tilfælde, hvor statiner inducerer de novo eller forværrer allerede eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). Atozet bør seponeres i tilfælde af forværring af symptomer. Der er indberettet recidiver, når det samme eller et andet statin blev administreret (igen).

Leverenzymer

I kontrollerede studier med patienter, der fik ezetimib og atorvastatin samtidigt, er der set efterfølgende stigninger (≥3 x den øvre normalgrænse) i transaminaserne (se pkt. 4.8).

Der bør foretages leverfunktionsprøver før initiering af behandling og derefter med jævne mellemrum. Der bør foretages leverfunktionsprøver hos patienter, som udvikler tegn eller symptomer, der kan tyde på leverskade. Patienter, som får forhøjede transaminaseniveauer, skal monitoreres, indtil værdierne atter er normaliseret. Hvis en forhøjelse af transaminaserne på mere end 3 x den øvre normalgrænse vedbliver, anbefales dosisreduktion eller seponering af Atozet.

Atozet skal anvendes med forsigtighed til patienter, der indtager store mængder alkohol og/eller tidligere har haft leversygdom.

Nedsat leverfunktion

Da virkningen af en øget ezetemibe eksponering hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion er ukendt, frarådes brugen af Atozet hos disse (se pkt. 5.2).

Fibrater

Ezetimibs sikkerhed og virkning, når det administreres sammen med fibrater, er ikke fastlagt. Derfor frarådes samtidig administration af Atozet og fibrater (se pkt. 4.5).

Ciclosporin

Der bør udvises forsigtighed, når Atozet initieres under behandling med ciclosporin. Koncentrationen af ciclosporin skal monitoreres, når patienterne får Atozet og ciclosporin (se pkt. 4.5).

Antikoagulantia

Hvis Atozet føjes til warfarin, en anden coumarin antikoagulant, eller fluindion, bør International Normaliseret Ratio (INR) monitoreres hensigtsmæssigt (se pkt. 4.5).

Forebyggelse af apopleksi ved aggressiv reduktion af kolesterolniveauerne (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL))

En *post hoc*-analyse af apoplektiske subtyper hos patienter uden koronar hjertesygdom, som nyligt fik apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi, viste en højere forekomst af hæmorhagisk apopleksi hos patienter, der fik 80 mg atorvastatin, sammenlignet med placebo. Den øgede risiko sås især hos patienter, der havde tidligere hæmoragisk apopleksi eller lakunær infarkt ved studiestart. Risk/benefit-forholdet ved atorvastatin 80 mg er uklart for patienter, der tidligere har haft hæmoragisk apopleksi eller lakunær infarkt. Den potentielle risiko for hæmoragisk apopleksi bør overvejes nøje, før behandlingen indledes (se pkt. 5.1).

Interstitiel lungesygdom

Sjældne tilfælde af interstitiel lungesygdom er blevet rapporteret ved brug af nogle statiner, særlig ved langtidsbrug (se pkt. 4.8). Debutsymptomer kan inkludere dyspnø, tør hoste og forværring af den generelle helbredsstatus (træthed, vægttab og feber). Hvis der er mistanke om, at en patient har udviklet interstitiel lungesygdom, skal statinbehandlingen seponeres.

Diabetes mellitus

Evidens tyder på, at statiner som klasse kan øge blodsukkeret og hos nogle patienter, som har høj risiko for at udvikle diabetes, kan medføre en grad af hyperglykæmi, hvor egentlig diabetesbehandling er relevant. Denne risiko opvejes dog af statiners reduktion af den vaskulære risiko, og bør derfor ikke være grund til seponering af statinbehandlingen. Patienter i risikogruppen (fasteglukose 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m2, forhøjede triglycerider, hypertension) bør monitoreres både klinisk og biokemisk i henhold til nationale retningslinjer.

Hjælpestoffer

Atozet indeholder lactose. Atozet bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Atozet indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet og anses i det væsentlige for at være natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Flere mekanismer kan bidrage til potentielle interaktioner med HMG Co-A-reduktasehæmmere. Lægemidler eller naturlægemidler, som hæmmer visse enzymer (f.eks. CYP3A4) og/eller transportproteiner (f.eks. OATP1B), kan øge plasmakoncentrationen af atorvastatin og føre til øget risiko for myopati/rhabdomyolyse.

**Se produktresuméet for alle samtidigt administrerede lægemidler for at få yderligere oplysninger om deres potentielle interaktioner med atorvastatin og/eller potentialet for forandringer i enzymer eller transportproteiner og eventuelle justeringer af dosis og regimer.**

Farmakodynamiske interaktioner

Atorvastatin metaboliseres via CYP3A4-isoenzymet og er et substrat for de hepatiske transportører, organisk anion-transport-polypeptid 1B1 (OATP1B1) og 1B3 (OATP1B3). Metabolitter af atorvastatin er substrater for OATP1B1. Atorvastatin er også identificeret som et substrat for multi-drug-resistent protein 1 (MDR1) og brystcancer-resistent protein (BCRP), hvilket kan begrænse den intestinale absorption og biliære *clearance* af atorvastatin (se pkt. 5.2).

Samtidig administration af lægemidler, der hæmmer CYP3A4 eller transportproteiner, kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af atorvastatin og øget risiko for myopati. Denne risiko kan også være øget ved samtidig behandling med Atozet og andre lægemidler, der kan forårsage myopati, f.eks. fibrater og ezetimib (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaktioner

*Atozet*

Der er ikke observeret klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion, når ezetimib blev administreret samtidig med atorvastatin.

*Andre lægemidlers virkning på Atozet*

*Ezetimib*

*Antacida:* Samtidig administration af antacida nedsatte absorptionshastigheden af ezetimib, men påvirkede ikke biotilgængeligheden af ezetimib. Denne nedsatte absorptionshastighed vurderes ikke at være klinisk signifikant.

*Colestyramin:* Samtidig behandling med colestyramin nedsatte det gennemsnitlige areal under kurven (AUC) af total-ezetimib (ezetimib + ezetimibglucuronid) med ca. 55%. Den trinvise reduktion i lavdensitetslipoprotein kolesterol (LDL-C) opnået ved tillæg af Atozet til colestyramin kan mindskes ved denne interaktion (se pkt. 4.2).

*Ciclosporin:* I et studie med otte nyretransplanterede patienter, med en kreatininclearance på >50 ml/min ved en stabil ciclosporindosis, medførte en enkelt 10 mg dosis ezetimib en stigning på 3,4 gange (spredning: 2,3 til 7,9 gange) i det gennemsnitlige AUC for total-ezetimib sammenlignet med en rask kontrolgruppe i et andet studie (n=17), der kun fik ezetimib. I et andet studie viste en nyretransplanteret patient, der havde alvorlig nyreinsufficiens, og som fik ciclosporin samt flere andre lægemidler, en 12 gange højere eksponering over for total-ezetimib sammenlignet med tilsvarende kontroller, der kun fik ezetimib. I et cross-over studie over to perioder med tolv raske frivillige resulterede daglig administration af 20 mg ezetimib i 8 dage sammen med en enkel 100 mg dosis ciclosporin på dag 7 i en gennemsnitlig stigning på 15% i ciclosporin AUC (spredning: 10% reduktion til 51% stigning) sammenlignet med en enkelt 100 mg dosis ciclosporin alene. Et kontrolleret studie af effekten af samtidigt administreret ezetimib på ciclosporin­eksponering hos nyretransplanterede patienter er ikke udført. Der bør udvises forsigtighed, når Atozet initieres under behandling med ciclosporin. Koncentrationen af ciclosporin skal monitoreres, når patienterne får Atozet og ciclosporin (se pkt. 4.4).

*Fibrater:* Samtidig behandling med fenofibrat eller gemfibrozil øgede koncentrationen af total-ezetimib henholdsvis ca. 1,5 og 1,7 gange. Selvom disse stigninger ikke vurderes at være klinisk signifikante, frarådes samtidig administration af Atozet og fibrater (se pkt. 4.4).

*Atorvastatin*

*CYP3A4-hæmmere:* Det er påvist, at potente CYP3A4-hæmmere kan medføre kraftigt forøgede koncentrationer af atorvastatin (se tabel 1 samt specifik information nedenfor). Samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, visse antivirale midler, der anvendes til behandling af HCV (f.eks. elbasvir/grazoprevir) samt hiv-proteasehæmmere, herunder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir og darunavir osv.) bør så vidt muligt undgås. I tilfælde, hvor samtidig administration af disse lægemidler og Atozet ikke kan undgås, skal lavere start- og maksimaldoser af Atozet overvejes, og passende klinisk monitorering af patienten tilrådes (se tabel 1).

Moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. erythromycin, diltiazem, verapamil og fluconazol) kan øge plasmakoncentrationen af atorvastatin (se tabel 1). Der er set en øget risiko for myopati ved samtidig brug af erythromycin og statiner. Der er ikke udført interaktionsstudier, der vurderer virkningen af amiodaron eller verapamil på atorvastatin. Det er kendt, at både amiodaron og verapamil hæmmer aktiviteten af CYP3A4, og samtidig administration af Atozet kan resultere i forhøjet eksponering for atorvastatin. Ved samtidig behandling med moderate CYP3A4-hæmmere bør en lavere maksimaldosis af Atozet derfor overvejes, og passende klinisk monitorering af patienten anbefales. Passende klinisk monitorering tilrådes efter initiering af behandling eller efter dosisjustering af CYP3A4-hæmmeren.

*Hæmmere af brystcancer-resistent protein (BCRP):* Samtidig administration af lægemidler, som hæmmer BCRP (f.eks. elbasvir og grazoprevir), kan medføre øget plasmakoncentration af atorvastatin og en øget risiko for myopati. Derfor skal dosisjustering af atorvastatin overvejes afhængigt af den ordinerede dosis. Administration af elbasvir og grazoprevir sammen med atorvastatin øger plasmakoncentrationen af atorvastatin med 1,9 gange (se tabel 1). Derfor må dosis af Atozet ikke overstige 10/20 mg dagligt hos patienter, som er i samtidig behandling med lægemidler, der indeholder elbasvir eller grazoprevir (se pkt. 4.2 og 4.4).

*CYP3A4-induktorer:* Samtidig anvendelse af atorvastatin og CYP3A4-induktorer (f.eks. efavirenz, rifampicin, perikon) kan medføre variable reduktioner i atorvastatins plasmakoncentration. På grund af rifampicins dualinteraktionsmekanisme (CYP3A4-induktion og hæmning af transportproteinet OATP1B1 i leveren) tilrådes samtidig administration af Atozet og rifampicin, da udskudt administration af atorvastatin i forhold til administration af rifampicin har været forbundet med en signifikant reduktion i atorvastatins plasmakoncentration. Virkningen af rifampicin på atorvastatin­koncentrationen i hepatocytter er derimod ukendt, og hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal patienterne monitoreres nøje for virkning.

*Transportørhæmmere:* Hæmmere af transportproteiner (f.eks. ciclosporin) kan øge den systemiske eksponering over for atorvastatin (se tabel 1). Det er ukendt, hvordan hæmning af transportproteiner i leveren påvirker atorvastatinkoncentrationen i hepatocytter. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, tilrådes dosisreduktion af Atozet og klinisk monitorering for virkning (se tabel 1).

*Gemfibrozil/fibrinsyrederivater:* Monoterapi med fibrater kan i nogle tilfælde være forbundet med muskelrelaterede bivirkninger, herunder rhabdomyolyse. Risikoen for disse bivirkninger kan øges ved samtidig brug af fibrinsyrederivater og atorvastatin.

*Ezetimib:* Monoterapi med ezetimib er forbundet med muskelrelaterede bivirkninger, herunder rhabdomyolyse. Risikoen for disse bivirkninger kan derfor øges ved samtidig brug af ezetimib og atorvastatin. Hensigtsmæssig klinisk monitorering af disse patienter tilrådes.

*Colestipol:* Plasmakoncentrationerne af atorvastatin og dets aktive metabolitter var lavere (ca. 25%), når colestipol blev administreret sammen med atorvastatin. Effekten på lipiderne var imidlertid større, når atorvastatin og colestipol blev administreret samtidig, end hvis stofferne blev givet hver for sig.

*Fusidinsyre:* Risikoen for myopati, herunder rhabdomyolyse, kan være højere ved samtidig administration af systemisk fusidinsyre og statiner. Mekanismen bag denne interaktion (hvorvidt den er farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller begge dele) er endnu ukendt. Der er rapporteret om rhabdomyolyse (inklusive dødelige tilfælde) hos patienter, der fik kombinationen.

Hvis behandling med fusidinsyre er nødvendig, skal atorvastatinbehandlingen seponeres under hele behandlingsforløbet med fusidinsyre. **Se også pkt. 4.4**.

*Colchicin:* Selvom der ikke er udført interaktionsstudier med atorvastatin og colchicin, er der rapporteret tilfælde af myopati, når atorvastatin blev administreret samtidig med colchicin. Der bør derfor udvises forsigtighed, når atorvastatin ordineres sammen med colchicin.

*Daptomycin:* Risikoen for myopati og/eller rhabdomyolyse kan øges ved samtidig administration af HMG-CoA-reduktasehæmmere og daptomycin. Det bør overvejes at afbryde behandlingen med Atozet midlertidigt hos patienter, der tager daptomycin, medmindre fordelen ved samtidig administration opvejer risikoen (se pkt. 4.4).

*Boceprevir:* Atorvastatineksponeringen steg, når det blev administreret sammen med boceprevir. Når samtidig administration med Atozet er nødvendig, skal det overvejes at starte med den lavest mulige dosis af Atozet med efterfølgende optitrering til den ønskede kliniske effekt, mens der monitoreres af hensyn til sikkerhed, uden at overstige den daglige dosis på 10/20 mg. For patienter, der på nuværende tidspunkt tager Atozet, bør dosis af Atozet ikke overstige en daglig dosis på 10/20 mg under den samtidige behandling med boceprevir.

*Atozets virkning på andre lægemidlers farmakokinetik*

*Ezetimib*

I prækliniske studier er det påvist, at ezetimib ikke inducerer lægemiddelmetaboliserende CYP-isoenzymer. Der er ikke observeret klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner mellem ezetimib og lægemidler, der vides at blive metaboliseret af CYP-isoenzymerne CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP3A4, og heller ikke N-acetyltransferase.

*Antikoagulantia:* Samtidig administration af ezetimib (10 mg en gang daglig) havde ingen signifikant effekt på biotilgængeligheden af warfarin og protrombintiden i et studie med tolv raske voksne mænd. Efter markedsføring er der imidlertid rapporteret om øget INR hos patienter, hvor warfarin eller fluindion blev føjet til ezetimib. Hvis Atozet føjes til warfarin, en anden coumarin antikoagulant, eller fluindion skal INR monitoreres hensigtsmæssigt (se pkt. 4.4).

*Atorvastatin*

*Digoxin:* Når flere doser af digoxin og 10 mg atorvastatin blev administreret samtidigt, steg koncentrationen af digoxin ved *steady state* en smule. Patienter i digoxinbehandling bør monitoreres hensigtsmæssigt.

*Orale kontraceptiva:* Samtidig administration af atorvastatin og et oralt kontraceptivum medførte forhøjede plasmakoncentrationer af norethisteron og ethinylestradiol.

*Warfarin:* I et klinisk studie med patienter i kronisk warfarinbehandling forårsagede samtidig administration af 80 mg atorvastatin daglig og warfarin et lille fald på omkring 1,7 sekunder i protrombintid i løbet af de første 4 dage af behandlingen. Protrombintiden normaliseredes igen inden for 15 dage af atorvastatinbehandlingen. Selvom der kun er set meget sjældne tilfælde af klinisk signifikante interaktioner med antikoagulantia, bør protrombintid bestemmes inden behandlingen med Atozet igangsættes hos patienter, der tager coumarin-antikoagulantia, samt tilstrækkeligt hyppigt i starten af behandlingen med henblik på at sikre, at der ikke forekommer signifikant ændring i protrombintid. Når stabil protrombintid er opnået, kan protrombintiden måles med de intervaller, der normalt anbefales for patienter i behandling med coumarin-antikoagulantia. Hvis dosis af Atozet ændres, eller behandlingen seponeres, bør samme procedure gentages. Behandling med atorvastatin er ikke blevet forbundet med blødning eller med ændringer i protrombintid hos patienter, der ikke tager antikoagulantia.

**Tabel 1**

**Virkning af samtidigt administrerede lægemidler på atorvastatins farmakokinetik**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Samtidigt administreret lægemiddel og doseringsregime | Atorvastatin | Atozet  |
| Dosis (mg)  | Ændring i AUC&  | Klinisk anbefaling # |
| Tipranavir 500 mg to gange daglig/ritonavir 200 mg to gange daglig, 8 dage (dag 14-21)  | 40 mg på dag 1, 10 mg på dag 20  | ↑ 9,4 gange  | Hvis samtidig behandling med Atozet er nødvendig, må dosis af Atozet ikke overskride 10/10 mg/dag. Klinisk monitorering af disse patienter anbefales.  |
| Ciclosporin 5,2 mg/kg/dag, stabil dosis  | 10 mg en gang daglig i 28 dage  | ↑ 8,7 gange  |
| Lopinavir 400 mg to gange daglig/ ritonavir 100 mg to gange daglig, 14 dage  | 20 mg en gang daglig i 4 dage  | ↑ 5,9 gange  | Hvis samtidig behandling med Atozet er nødvendig, anbefales en lavere vedligeholdelsesdosis af Atozet. Ved dosering af Atozet på over 10/20 mg anbefales klinisk monitorering af disse patienter*.*  |
| Clarithromycin 500 mg to gange daglig, 9 dage  | 80 mg en gang daglig i 8 dage  | ↑ 4,4 gange  |
| Saquinavir 400 mg to gange daglig/ritonavir 300 mg to gange daglig fra dag 5-7, øget til 400 mg to gange daglig på dag 8), dag 5-18, 30 minutter efter atorvastatindosis  | 40 mg en gang daglig i 4 dage  | ↑ 3,9 gange  | Hvis samtidig behandling med Atozet er nødvendig, anbefales en lavere vedligeholdelsesdosis af Atozet. Ved dosering af Atozet på over 10/40 mg anbefales klinisk monitorering af disse patienter*.*  |
| Darunavir 300 mg to gange daglig/ ritonavir 100 mg to gange daglig, 9 dage  | 10 mg en gang daglig i 4 dage  | ↑ 3,3 gange  |
| Itraconazol 200 mg en gang daglig, 4 dage  | 40 mg enkeltdosis  | ↑ 3,3 gange  |
| Fosamprenavir 700 mg to gange daglig/ritonavir 100 mg to gange daglig, 14 dage  | 10 mg en gang daglig i 4 dage  | ↑ 2,5 gange  |
| Fosamprenavir 1.400 mg to gange daglig, 14 dage  | 10 mg en gang daglig i 4 dage  | ↑ 2,3 gange  |
| Nelfinavir 1.250 mg to gange daglig, 14 dage  | 10 mg en gang daglig i 28 dage  | ↑ 1,7 gange^  | Ingen særlig anbefaling. |
| Grapefrugtjuice, 240 ml en gang daglig\*  | 40 mg enkeltdosis  | ↑ 37%  | Samtidig indtagelse af store mængder grapefrugtjuice og Atozet frarådes.  |
| Diltiazem 240 mg en gang daglig, 28 dage  | 40 mg enkeltdosis  | ↑ 51%  | Efter initiering af behandling eller efter dosisjustering af diltiazem anbefales passende klinisk monitorering af disse patienter.  |
| Erythromycin 500 mg fire gange daglig, 7 dage  | 10 mg enkeltdosis  | ↑ 33%^  | Nedsat maksimaldosis samt klinisk monitorering af disse patienter anbefales.  |
| Amlodipin 10 mg, enkeltdosis  | 80 mg enkeltdosis  | ↑ 18%  | Ingen særlig anbefaling.  |
| Cimetidin 300 mg fire gange daglig, 2 uger  | 10 mg en gang daglig i 4 uger  | ↓ mindre end 1%^  | Ingen særlig anbefaling.  |
| Antacida (suspension med magnesium- og aluminium-hydroxid), 30 ml fire gange daglig, 2 uger  | 10 mg en gang daglig i 4 uger  | ↓ 35%^  | Ingen særlig anbefaling.  |
| Efavirenz 600 mg en gang daglig, 14 dage  | 10 mg i 3 dage  | ↓ 41%  | Ingen særlig anbefaling.  |
| Rifampicin 600 mg en gang daglig, 7 dage (samtidig administration)  | 40 mg enkeltdosis  | ↑ 30%  | Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, anbefales samtidig administration af Atozet og rifampicin samt klinisk monitorering.  |
| Rifampicin 600 mg en gang daglig, 5 dage (adskilt administration)  | 40 mg enkeltdosis  | ↓ 80%  |
| Gemfibrozil 600 mg to gange daglig, 7 dage  | 40 mg enkeltdosis  | ↑ 35%  | Frarådes. |
| Fenofibrat 160 mg en gang daglig, 7 dage  | 40 mg enkeltdosis  | ↑ 3%  | Frarådes. |
| Boceprevir 800 mg tre gange daglig, 7 dage | 40 mg enkeltdosis | ↑ 2,3 gange | Lavere startdosis og klinisk monitorering af disse patienter anbefales. Dosis af Atozet må ikke overstige en daglig dosis på 10/20 mg ved samtidig administration med boceprevir. |
| Elbasvir 50 mg en gang dagligt/grazoprevir 200 mg en gang dagligt, 13 dage | 10 mg enkeltdosis | ↑ 1,94 gange | Dosis af Atozet må ikke overstige en daglig dosis på 10/20 mg ved samtidig administration af lægemidler, der indeholder elbasvir eller grazoprevir. |
| Glecaprevir 400 mg en gang dagligt/pibrentasvir 120 mg en gang dagligt, 7 dage | 10 mg en gang dagligt i 7 dage | ↑ 8,3 gange | Administration sammen med lægemidler, der indeholder glecaprevir eller pibrentasvir, er kontraindiceret (se pkt. 4.3). |

& Data udtrykt som x-gange ændring angiver et simpelt forhold mellem samtidigt administreret lægemiddel og atorvastatin-monoterapi (dvs*.* 1-gang = ingen ændring). Data angivet som procentvis ændring angiver procentvis forskel i forhold til atorvastatin-monoterapi (dvs*.* 0% = ingen ændring).

# Se pkt. 4.4 og 4.5 for klinisk signifikans.

\* Indeholder et eller flere komponenter, der hæmmer CYP3A4, og kan øge plasmakoncentrationen af lægemidler, der metaboliseres via CYP3A4. Indtagelse af et glas (240 ml) grapefrugtjuice resulterede også i en reduktion af AUC på 20,4% for den aktive orthohydroxy-metabolit. Store mængder grapefrugtjuice (over 1,2 l daglig i 5 dage) øgede AUC for atorvastatin 2,5 gange og AUC for aktive (atorvastatin og metabolitter).

^ Total-atorvastatin ækvivalent aktivitet.

Stigning er vist som “↑”, fald som “↓”

**Tabel 2**

**Atorvastatins effekt på farmakokinetikken af samtidigt administrerede lægemidler**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Atorvastatin og doseringsregime | Samtidigt administreret lægemiddel | Atozet |
| Lægemiddel/dosis (mg) | Ændring i AUC& | Klinisk anbefaling |
| 80 mg en gang daglig i 10 dage  | Digoxin 0,25 mg en gang daglig, 20 dage  | ↑ 15%  | Patienter, der tager digoxin, skal monitoreres hensigtsmæssigt.  |
| 40 mg en gang daglig i 22 dage | Orale kontraceptiva en gang daglig, 2 måneder -norethisteron 1 mg -ethinylestradiol 35 μg  | ↑ 28% ↑ 19%  | Ingen særlig anbefaling.  |
| 80 mg en gang daglig i 15 dage | \* Phenazon, 600 mg enkeltdosis  | ↑ 3%  | Ingen særlig anbefaling. |
| 10 mg en gang daglig i 4 dage | Fosamprenavir 1.400 mg to gange daglig, 14 dage | ↓ 27% | Ingen særlig anbefaling |

& Data angivet som procentvis ændring angiver procentvis forskel i forhold til atorvastatin-monoterapi (dvs. 0% = ingen ændring).

\* Samtidig administration af flere doser af atorvastatin og phenazon viste en lille eller ingen målbar virkning på phenazons clearance.

 Stigning er vist som “↑”, fald som “↓”

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

 *Kvinder i den fertile alder*

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen (se pkt. 4.3).

Graviditet

Aterosklerose er en kronisk proces, og sædvanligvis vil seponering af kolesterolsænkende medicin under graviditet kun have en lille indflydelse på den langsigtede risiko forbundet med primær hyperkolesterolæmi.

*Atozet*

Atozet er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Der er ingen kliniske data fra anvendelse af Atozet til gravide kvinder. Atozet må ikke gives til gravide kvinder, kvinder der forsøger at blive gravide, eller kvinder der har mistanke om, at de er gravide. Behandlingen med Atozet skal afbrydes under graviditeten, eller indtil det er fastslået, at kvinden ikke er gravid (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af ezetimib og atorvastatin til drægtige rotter indicerede, at der var en studiemedicinrelateret stigning i skeletvariationen “reduceret ossifikation af sternebrae” i gruppen med høj dosis af ezetimib/atorvastatin. Dette kan være relateret til det observerede fald i føtal legemsvægt. Hos drægtige kaniner blev der observeret en lav forekomst af skeletmisdannelser (sammenvoksede sternebrae, sammenvoksede halehvirvler og asymmetriske sternebrae).

*Atorvastatin*

Sikkerheden ved anvendelse af atorvastatin under graviditet er ikke fastslået. Der er ikke udført kontrollerede kliniske studier med atorvastatin hos gravide kvinder. Sjældne rapporter om medfødte anomalier efter intrauterin påvirkning af HMG-CoA-reduktasehæmmere er set. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Maternel behandling med atorvastatin kan reducere føtalkoncentrationerne af mevalonat, som er et forstadie i kolesterol-biosyntesen.

*Ezetimib*

Der er ingen kliniske data om brug af Atozet under graviditet. Dyreforsøg vedrørende brugen af ezetimib som monoterapi indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryoføtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

Amning

Atozet er kontraindiceret under amning. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger må kvinder, der tager Atozet, ikke amme deres børn. Studier med rotter har vist, at ezetimib udskilles i modermælken. Hos rotter svarer koncentrationerne af atorvastatin og dets aktive metabolitter i plasma til koncentrationerne i mælken. Det er uvist, om atorvastatin eller dets metabolitter udskilles i human mælk (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med Atozet.

*Atorvastatin*

I dyrestudier havde atorvastatin ingen indvirkning på fertiliteten hos hanner og hunner

*Ezetimib*

Ezetimib havde ingen indvirkning på fertiliteten hos han- og hunrotter.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Atozet påvirker kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dog skal det bemærkes, at der har været rapporter om svimmelhed.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Atozet (eller samtidig administration af ezetimib og atorvastatin svarende til Atozet) er evalueret med hensyn til sikkerhed hos flere end 2.400 patienter i 7 kliniske studier.

Bivirkningstabel

Bivirkninger, som blev observeret i kliniske studier med Atozet (eller samtidig administration af ezetimib og atorvastatin svarende til Atozet) eller ezetimib eller atorvastatin, eller bivirkninger, som blev indberettet i forbindelse med brug af Atozet eller ezetimib eller atorvastatin efter markedsføring, er anført i tabel 3. Disse bivirkninger er angivet ud fra systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som: Meget almindelig (≥1/10); Almindelig ≥1/100, <1/10); Ikke almindelig (≥1/1.000, <1/100); Sjælden (≥1/10.000, <1/1.000); Meget sjælden (<1/10.000) og Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 3**

**Bivirkninger**

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse**Hyppighed | **Bivirkning** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Ikke almindelig | Influenza |
| Ikke kendt | næsesvælgrumskatar |
| **Blod og lymfesystem** |
| Ikke kendt | trombocytopeni |
| **Immunsystemet** |
| Ikke kendt | overfølsomhed, inklusive anafylaksi, angioødem, udslæt og urticaria |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Ikke kendt | nedsat appetit; appetitløshed; hyperglykæmi; hypoglykæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| Ikke almindelig | depression; insomni; søvnproblemer |
| Ikke kendt | mareridt |
| **Nervesystemet** |
| Ikke almindelig | svimmelhed; dysgeusi; hovedpine; paræstesi |
| Ikke kendt | hypæstesi; erindringssvækkelse; perifer neuropati; myasthenia gravis |
| **Øjne** |
| Ikke kendt | sløret syn; synsforstyrrelser; okulær myasteni |
| **Øre og labyrint** |
| Ikke kendt | tinnitus; høretab |
| **Hjerte** |
| Ikke almindelig | sinusbradykardi |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Ikke almindelig | hedeture |
| Ikke kendt | hypertension |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Ikke almindelig | dyspnø |
| Ikke kendt | hoste; faryngolaryngeale smerter; epistaxis |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Almindelig | diarré |
| Ikke almindelig | abdominalgener; abdominal distension; abdominalsmerter; nedre abdominalsmerter; øvre abdominalsmerter; obstipation; dyspepsi; flatulens; hyppig afføring; gastritis; kvalme; mavegener |
| Ikke kendt | pancreatitis; gastroesofageal reflukssygdom; opstød; opkastning; mundtørhed |
| **Lever og galdeveje** |
| Ikke kendt | hepatitis; cholelithiasis; cholecystitis; kolestase; letal og ikke-letal leverinsufficiens |
| **Hud og subkutane væv** |
| Ikke almindelig | akne; urticaria |
| Ikke kendt | alopeci; hududslæt; pruritus; erythema multiforme; angioneurotisk ødem; bulløs dermatitis, herunder erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Almindelig | myalgi |
| Ikke almindelig | artralgi; rygsmerter; muskeltræthed; muskelkramper; muskelsvaghed; smerter i ekstremiteterne |
| Ikke kendt | myopati/rhabdomyolyse; muskelruptur; tendinopati, undertiden kompliceret af ruptur; nakkesmerter; hævede led; myositis; lupuslignende syndrom; immunmedieret nekrotiserende myopati (se pkt. 4.4) |
| **Det reproduktive system og mammae** |
| Ikke kendt | gynækomasti |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Ikke almindelig | asteni; træthed; utilpashed; ødemer |
| Ikke kendt | brystsmerter; smerter; perifert ødem; pyreksi |
| **Undersøgelser** |
| Ikke almindelig | forhøjet ALAT og/eller ASAT; forhøjet alkalisk fosfatase; forhøjet kreatinkinase i blodet; forhøjet gammaglutamyltransferase; forhøjede leverenzymer; unormale leverfunktionsprøver; vægtstigning |
| Ikke kendt | leukocytter i urinen |

Laboratorieværdier

I kontrollerede kliniske studier var forekomsten af klinisk betydningsfulde stigninger i serumtransaminaser (ALAT og/eller ASAT ≥3 X ULN, på hinanden følgende) 0,6% for patienter i behandling med Atozet. Disse stigninger var generelt asymptomatiske, ikke relaterede til kolestase, og vendte tilbage til *baseline* af sig selv eller efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger er set med nogle statiner:

* seksuel dysfunktion
* sjældne tilfælde af interstitiel lungesygdom, særligt ved langtidsbrug (se pkt. 4.4)
* diabetes mellitus: hyppigheden afhænger af tilstedeværelse eller fravær af risikofaktorer (fasteglukose ≥5,6 mmol/l, BMI >30 kg/m2, forhøjede triglycerider, hypertension i anamnesen)

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

*Atozet*

I tilfælde af overdosering bør symptomatisk og understøttende behandling initieres. Der bør foretages leverfunktionsprøver, og serum-CK-niveauet bør monitoreres.

*Ezetimib*

I kliniske studier var administration af ezetimib 50 mg/dag i op til 14 dage til 15 raske frivillige eller 40 mg/dag til 18 patienter med primær hyperlipidæmi i op til 56 dage generelt veltolereret. Der er rapporteret enkelte tilfælde af overdosering. De fleste har ikke været associeret med bivirkninger. Rapporterede bivirkninger har ikke været alvorlige. Der er ikke observeret toksicitet hos dyr efter orale enkeltdoser af ezetimib på 5.000 mg/kg til rotter og mus og 3.000 mg/kg til hunde.

*Atorvastatin*

På grund af en udtalt atorvastatinbinding til plasmaproteiner forventes hæmodialyse ikke at forstærke clearance af atorvastatin signifikant.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lipidmodificerende midler, HMG-CoA-reduktasehæmmere i kombination med andre lipidmodificerende midler. ATC-kode: C10BA05.

 Atozet (ezetimib/atorvastatin) er et lipidsænkende lægemiddel, der selektivt hæmmer den intestinale absorption af kolesterol og lignende plantesteroler og hæmmer den endogene kolesterolsyntese.

Virkningsmekanisme

*Atozet*

Plasmakolesterol stammer fra intestinal absorption og endogen syntese. Atozet indeholder ezetimib og atorvastatin, to lipidsænkende stoffer, som har komplementære virkningsmekanismer. Atozet nedsætter forhøjet totalkolesterol (total-C), LDL-C, apolipoprotein B (Apo B), triglycerider (TG) og non-højdensitets-lipoprotein kolesterol (non-HDL-C) og øger højdensitets-lipoprotein kolesterol (HDL-C) gennem hæmning af både kolesterolabsorption og -syntese.

*Ezetimib*

Ezetimib hæmmer den intestinale absorption af kolesterol. Ezetimib er aktivt efter oral indtagelse og har en virkningsmekanisme, der er forskellig fra andre klasser af kolesterolsænkende stoffer (f.eks. statiner, galdesyrebindende lægemidler [resiner], fibrinsyrederivater og plantestanoler). Det molekylære mål for ezetimib er steroltransportøren Niemann-Pick Cl-lignende 1 (NPC1L1), som står for den intestinale optagelse af kolesterol og fytosteroler.

Ezetimib virker i tyndtarmens børstesøm og hæmmer absorptionen af kolesterol, hvilket medfører et fald i transporten af intestinalt kolesterol til leveren; statiner nedsætter kolesterolsyntesen i leveren og sammenlagt giver disse to specifikke virkningsmekanismer komplementær kolesterolreduktion. I et klinisk studie af 2 ugers varighed, med 18 hyperkolesterolæmiske patienter, hæmmede ezetimib den intestinale kolesterolabsorption med 54% sammenlignet med placebo.

Der er udført en række prækliniske studier med henblik på at fastsætte, hvor selektivt ezetimib hæmmer kolesterolabsorptionen. Ezetimib hæmmede absorptionen af [14C]-kolesterol uden at påvirke absorptionen af triglycerider, fedtsyrer, galdesyrer, progesteron, ethinylestradiol eller de fedtopløselige vitaminer A og D.

*Atorvastatin*

Atorvastatin er en selektiv, kompetitiv hæmmer af HMG‑CoA-reduktase, det hastighedsbegrænsende enzym, der er ansvarligt for konvertering af 3‑hydroxy‑3‑methyl‑glutaryl‑coenzym A til mevalonat, et forstadium til steroler, herunder kolesterol. Triglycerider og kolesterol i leveren indgår i lipoproteiner med meget lav densitet (VLDL) og frigives i blodet, hvorfra de transporteres til det perifere væv. Lavdensitetslipoprotein (LDL) dannes af VLDL og kataboliseres primært af højaffinitets-LDL-receptoren.

Atorvastatin sænker koncentrationen af plasmakolesterol og lipoproteinserum ved at hæmme syntesen af HMG-CoA-reduktase og efterfølgende kolesterolbiosyntese i leveren. Desuden øger atorvastatin antallet af lever-LDL-receptorer på celleoverfladen, hvilket fører til øget optagelse og katabolisering af LDL.

Atorvastatin reducer LDL-produktion og antallet af LDL‑partikler. Atorvastatin frembringer en omfattende og vedvarende stigning i LDL-receptoraktivitet kombineret med en forbedring af kvaliteten af LDL-partikler i kredsløbet. Atorvastatin sænker effektivt LDL-C hos patienter med homozygot familiær hyper­kolesterolæmi, en patientgruppe der ikke plejer at reagere på lipidsænkende lægemidler.

Atorvastatin har vist sig at sænke koncentrationen af total-C (30%-46%), LDL-C (41%-61%), apolipoprotein B (34%-50%) og triglycerider (14%-33%), men medførte variable stigninger i HDL-C og apolipoprotein A1 i studier til fastsættelse af dosis. Disse resultater er ensartede for patienter med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi, non-familiær hyperkolesterolæmi og kombineret hyperlipidæmi, herunder patienter med ikke‑insulinkrævende diabetes mellitus.

Klinisk virkning og sikkerhed

I kontrollerede kliniske studier reducerede Atozet signifikant total-C, LDL-C, Apo B og TG og øgede HDL-C hos patienter med hyperkolesterolæmi.

*Primær hyperkolesterolæmi*

I et placebokontrolleret studie blev 628 patienter med hyperlipidæmi randomiseret til at få placebo, ezetimib (10 mg), atorvastatin (10 mg, 20 mg, 40 mg eller 80 mg), eller samtidig administration af ezetimib og atorvastatin svarende til Atozet (10/10, 10/20, 10/40 og 10/80) i op til 12 uger.

Patienter, der fik alle doser af Atozet, blev sammenlignet med de patienter, der fik alle doser af atorvastatin. Atozet sænkede total-C, LDL-C, Apo B, TG og non-HDL-C og øgede HDL-C signifikant mere end atorvastatin-monoterapi (se tabel 4).

**Tabel 4**

**Respons på Atozet hos patienter med primær hyperlipidæmi**

**(Middela procentvis ændring i forhold til ubehandlet *baseline*b efter 12 uger)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Behandling(Daglig dosis) | N | Total-C | LDL-C | Apo B | TGa | HDL-C | Non-HDL-C |
| Data (poolet) (Alle Atozet doser)c  | 255 | -41 | -56 | -45 | -33 | +7 | -52 |
| Data (poolet) (Alle atorvastatin doser)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 pr. dosis |  |  |  |  |  |  |  |
| 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 pr. dosis |  |  |  |  |  |  |  |
| 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 triglycerider, median procentvis ændring i forhold til *baseline*

b *Baseline* – på ikke lipidsænkende medicin

c Atozet doser, poolet (10/10‑10/80 mg), reducerede signifikant total-C, LDL-C, Apo B, TG, non-HDL-C og øgede signifikant HDL‑C sammenlignet med alle doser af atorvastatin, poolet (10‑80 mg).

I et kontrolleret studie, TEMPO-studiet (Titration of Atorvastatin vs Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia) fik 184 patienter, som havde LDL-C-niveau ≥2,6 mmol/l og ≤4,1 mmol/l og en moderat høj risiko for koronar hjertesygdom, atorvastatin 20 mg i mindst 4 uger før randomisering.

Patienter, som ikke havde et LDL-C-niveau <2,6 mmol/l, blev randomiseret til at få enten samtidig administration af ezetimib og atorvastatin (svarende til Atozet 10/20) eller atorvastatin 40 mg i 6 uger.

Atozet 10/20 var signifikant mere effektivt end en fordobling af dosis af atorvastatin til 40 mg med hensyn til yderligere reduktion af total-C (‑20% *vs.* ‑7%), LDL-C (‑31% *vs.* ‑11%), Apo B (‑21% *vs.* ‑8%) og non-HDL-C (‑27% *vs.* ‑10%). Resultaterne for HDL-C og TG var ikke signifikant forskellige mellem de to behandlingsgrupper. Desuden opnåede signifikant flere patienter, der fik Atozet 10/20, et LDL-C-niveau <2,6 mmol/l sammenlignet med de patienter, som fik atorvastatin 40 mg, 84% *vs.* 49%.

I et kontrolleret studie, EZ-PATH-studiet (Ezetimibe Plus Atorvastatin vs Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients), fik 556 patienter, som havde en høj risiko for kardiovaskulære sygdomme og et LDL-C-niveau ≥1,8 mmol/l og ≤4,1 mmol/l, atorvastatin 40 mg i mindst 4 uger før randomisering. Patienter, som ikke havde et LDL-C-niveau <1,8 mmol/l, blev randomiseret til at få enten samtidig administration af ezetimib og atorvastatin (svarende til Atozet 10/40) eller atorvastatin 80 mg i 6 uger.

Atozet 10/40 var signifikant mere effektivt end en fordobling af dosis af atorvastatin til 80 mg med hensyn til yderligere reduktion af total-C (‑17% *vs.* ‑7%), LDL-C (‑27% *vs.* ‑11%), Apo B (‑18% *vs.* ‑8%), TG (‑12% *vs.* ‑6%) og non-HDL-C (‑23% *vs.* ‑9%). Resultaterne for HDL-C var ikke signifikant forskellige mellem de to behandlingsgrupper. Desuden opnåede signifikant flere patienter, der fik Atozet 10/40, et LDL-C-niveau <1,8 mmol/l sammenlignet med de patienter, som fik atorvastatin 80 mg, 74% *vs.* 32%.

I et placebokontrolleret studie af 8 ugers varighed blev 308 patienter med hyperkolesterolæmi, der fik atorvastatin og ikke havde opnået National Cholesterol Education Program (NCEP) LDL-C-mål (LDL-C-mål baseret på LDL-C-niveauet ved *baseline* og CHD-risikostatus), randomiseret til at få enten ezetimib 10 mg eller placebo i tillæg deres igangværende behandling med atorvastatin.

Blandt de patienter, som ikke havde opnået LDL-C-målet ved *baseline* (~83%), opnåede signifikant flere patienter, som fik ezetimib samtidig med atorvastatin, deres LDL-C-mål sammenlignet med de patienter, der fik placebo samtidig med atorvastatin, 67% *vs.* 19%. Ezetimib i tillæg til behandling med atorvastatin sænkede LDL‑C signifikant mere end placebo i tillæg til behandling med atorvastatin, 25% *vs.* 4%. Ezetimib i tillæg til behandling med atorvastatin sænkede også signifikant total-C, Apo B og TG sammenlignet med placebo i tillæg til behandling med atorvastatin.

I et 12-ugers kontrolleret studie i 2 faser blev 1.539 patienter, som havde en høj risiko for kardiovaskulær sygdom, med et LDL-C-niveau på mellem 2,6 og 4,1 mmol/l, i behandling med atorvastatin 10 mg daglig, randomiseret til at få: atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg eller Atozet 10/10. Efter 6 ugers behandling (fase I) blev de patienter, som tog atorvastatin 20 mg og ikke opnåede et LDL-C-niveau <2,6 mmol/l, skiftet over til enten atorvastatin 40 mg eller Atozet 10/20 i 6 uger (fase II), og lignende patienter, som tog rosuvastatin 10 mg i fase I, blev skiftet over til enten rosuvastatin 20 mg eller Atozet 10/20. Reduktioner i LDL-C og sammenligninger mellem gruppen med Atozet og andre behandlingsgrupper er vist i tabel 5.

**Tabel 5**

**Respons på Atozet\* hos højrisikopatienter med et LDL-C-niveau mellem 2,6 og 4,1 mmol/l på atorvastatin 10 mg daglig ved *baseline***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Behandling** | **N** | **Procentvis ændring i forhold til *baseline*†** |
|  |  | Total-C | LDL-C | Apo B | TG‡ | HDL-C | Non-HDL-C |
| **Fase I**Skift fra atorvastatin 10 mg |  |  |  |  |  |  |  |
|  Atozet 10/10 | 120 | -13,5 | -22,2 | -11,3 | -6,0 | +0,6 | -18,3 |
|  Atorvastatin 20 mg | 480 | -6,4§ | -9,5§ | -6,0¶ | -3,9 | -1,1 | -8,1§ |
|  Rosuvastatin 10 mg | 939 | -7,7§ | -13,0§ | -6,9# | -1,1 | +1,1 | -10,6§ |
| **Fase II**Skift fra atorvastatin 20 mg |  |  |  |  |  |  |  |
|  Atozet 10/20 | 124 | -10,7 | -17,4 | -9,8 | -5,9 | +0,7 | -15,1 |
|  Atorvastatin 40 mg | 124 | -3,8 Þ | -6,9 Þ | -5,4 | -3,1 | +1,7 | -5,8Þ |
| Skift fra rosuvastatin 10 mg |  |  |  |  |  |  |  |
|  Atozet 10/20 | 231 | -11,8 | -17,1 | -11,9 | -10,2 | +0,1 | -16,2 |
|  Rosuvastatin 20 mg | 205 | -4,5Þ | -7,5 Þ | -4,1Þ | -3,2ß | +0,8 | -6,4Þ |

\* Samtidig administration af ezetimib og atorvastatin svarende til Atozet 10/10 eller Atozet 10/20

† M-estimater (baseret på Huber-metoden; 95% konfidensinterval og p-værdi indhentet fra tilpasning af en robust regressionsmodel med termer for behandling og baseline)

‡ Geometrisk middelværdi for procentvis ændring i forhold til *baseline* i TG blev beregnet på basis af tilbagetransformation via eksponentiation af de modelbaserede middelværdier ved mindste kvadraters metode (LS) og udtrykt som (geometrisk middelværdi – 1) ganget med 100

§ p<0,001 *versus* Atozet 10/10

¶ p<0,01 *versus* Atozet 10/10

# p<0,05 *versus* Atozet 10/10

Þ p<0,001 *versus* Atozet 10/20

ß p<0,05 *versus* Atozet 10/20

Tabel 5 indeholder ikke data, der sammenligner effekten af Atozet 10/10 eller 10/20 på doser, der er højere end atorvastatin 40 mg eller rosuvastatin 20 mg.

I et placebokontrolleret studie, MIRACL-studiet (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol‑Lowering), blev patienter med akut koronarsyndrom (non-Q-tak myokardieinfarkt (MI) eller ustabil angina) randomiseret til at få atorvastatin 80 mg/dag (n=1.538) eller placebo (n=1.548). Behandlingen blev initieret i den akutte fase efter hospitalsindlæggelse og blev fortsat i 16 uger. Atorvastatin 80 mg/dag gav en reduktion på 16% (p=0,048) i risikoen for det kombinerede primære endepunkt: død uanset årsag, ikke-letalt MI, genoplivet efter hjertestop eller angina pectoris med tegn på myokardieiskæmi, der kræver hospitalsindlæggelse. Dette skyldes primært en reduktion på 26% i genindlæggelse for angina pectoris med tegn på myokardieiskæmi (p=0,018).

Atozet indeholder atorvastatin. I et placebokontrolleret studie, ASCOT-LLA-studiet (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid‑Lowering Arm) blev virkningen af atorvastatin 10 mg på letal og ikke-letal koronar hjertesygdom vurderet hos 10.305 patienter med forhøjet blodtryk, i alderen 40-80 år, med totalkolesterolniveauer ≤6,5 mmol/l og med mindst tre kardiovaskulære risikofaktorer. Patienterne blev fulgt i en median varighed på 3,3 år. Atorvastatin 10 mg reducerede signifikant (p<0,001) den relative risiko for: letal koronar hjertesygdom plus ikke-letalt MI med 36% (absolut risikoreduktion = 1,1%); totale kardiovaskulære hændelser og revaskulariseringsprocedurer med 20% (absolut risikoreduktion = 1,9%) og totale koronare hændelser med 29% (absolut risikoreduktion = 1,4%).

I et placebokontrolleret studie, CARDS-studiet (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), blev virkningen af atorvastatin 10 mg på endepunktet kardiovaskulær sygdom vurderet hos 2.838 patienter, i alderen 40-75 år, med type 2-diabetes, en eller flere kardiovaskulære risikofaktorer, LDL ≤4,1 mmol/l og TG ≤6,8 mmol/l. Patienterne blev fulgt i 3,9 år (median varighed). Atorvastatin 10 mg reducerede signifikant (p<0,05): raten af større kardiovaskulære hændelser med 37% (absolut risikoreduktion = 3,2%); risikoen for apopleksi med 48% (absolut risikoreduktion = 1,3%) og risikoen for myokardieinfarkt med 42% (absolut risikoreduktion = 1,9%).

***Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser***

I et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret multicenterstudie med ezetimib/simvastatin blev 18.144 patienter inkluderet inden for 10 dage efter hospitalsindlæggelse for akut koronarsyndrom (AKS; enten akut myokardieinfarkt [MI] eller ustabil angina [UA]). Alle patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten ezetimib/simvastatin 10/40 mg (n = 9.067) eller simvastatin 40 mg (n = 9.077), og de blev fulgt i en medianperiode på 6,0 år.

Patienterne havde en gennemsnitsalder på 63,6 år; 76% var mænd, 84% var kaukasere og 27% var diabetikere. Den gennemsnitlige LDL-C-værdi på tidspunktet for hændelsen, der kvalificerede patienterne til studiet, var 80 mg/dl (2,1 mmol/l) for de patienter, der fik lipidsænkende behandling (n = 6.390) og 101 mg/dl (2,6 mmol/l) for de patienter, der ikke tidligere havde fået lipidsænkende behandling (n = 11.594). Forud for hospitalsindlæggelse for den kvalificerende AKS-hændelse var 34% af patienterne i statinbehandling. Efter et år var det gennemsnitlige LDL-C for patienter, som fortsat var i behandling, 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) for gruppen med ezetimib/simvastatin og 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) for gruppen med simvastatin-monoterapi.

Det primære sammensatte endepunkt bestod af kardiovaskulær død (CV-død), større koronare hændelser (MCE; defineret som ikke-letalt myokardieinfarkt, dokumenteret ustabil angina, som krævede hospitalsindlæggelse eller alle koronare revaskulariseringsprocedurer, som fandt sted mindst 30 dage efter den randomiserede behandlingsallokering) og ikke-letal apopleksi. Studiet påviste, at behandling med ezetimib/simvastatin gav en inkrementel fordel med hensyn til at reducere det primære sammensatte endepunkt kardiovaskulær død, MCE og ikke-letal apopleksi sammenlignet med simvastatin som monoterapi (relativ risikoreduktion på 6,4%, p = 0,016). Det primære endepunkt forekom hos 2.572 ud af 9.067 patienter (7-års Kaplan-Meier [KM]-rate 32,72%) i gruppen med ezetimib/simvastatin og 2.742 ud af 9.077 patienter (7-års KM-rate 34,67%) i gruppen med simvastatin-monoterapi (se figur 1 og tabel 6). Denne inkrementelle fordel forventes at være tilsvarende ved samtidig administration af ezetimib og atorvastatin. Den samlede mortalitet var uændret i denne højrisikogruppe.

Der var en generel fordel ved alle tilfælde af apopleksi. Der var dog en lille ikke-signifikant stigning i hæmoragisk apopleksi i gruppen med ezetimib/simvastatin sammenlignet med gruppen med simvastatin-monoterapi. Risikoen for hæmoragisk apopleksi, når ezetimib administreres sammen med højpotente statiner i langvarige *outcome*-studier, er ikke undersøgt.

Behandlingseffekten af ezetimib/simvastatin var generelt overensstemmende med de samlede resultater på tværs af mange undergrupper, inklusive køn, alder, race, diabetes mellitus i anamnesen, lipidniveauer ved *baseline*, tidligere statinbehandling, tidligere apopleksi og hypertension.

**Figur 1: Effekt af ezetimib/simvastatin på det primære sammensatte endepunkt
kardiovaskulær død, større koronar hændelse eller ikke-letal apopleksi**



**Tabel 6**

**Større kardiovaskulære hændelser pr. behandlingsgruppe hos alle randomiserede patienter i IMPROVE-IT**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Udfald** | **Ezetimib/simvastatin10/40 mg\*(N=9.067)** | **Simvastatin40 mg†(N=9.077)** | ***Hazard Ratio*(95% CI)** | **p-værdi** |
|  | n | K-M %‡ | n | K-M %‡ |  |  |
| **Primært sammensat virkningsendepunkt** |
| (CV-død, større koronare hændelser og ikke-letal apopleksi) | 2.572 | 32,72% | 2.742 | 34,67% | 0,936 (0,887; 0,988) | 0,016 |
| **Komponenter i det primære sammensatte endepunkt og udvalgte virkningsendepunkter** (første forekomst af specificeret hændelse når som helst) |
| Kardiovaskulær død | 537 | 6,89% | 538 | 6,84% | 1,000 (0,887; 1,127) | 0,997 |
| Større koronar hændelse: |  |  |  |  |  |  |
| Ikke-letalt MI | 945 | 12,77% | 1.083 | 14,41% | 0,871 (0,798; 0,950) | 0,002 |
| Ustabil angina, der kræver hospitalsindlæggelse | 156 | 2,06% | 148 | 1,92% | 1,059 (0,846; 1,326) | 0,618 |
| Koronar revaskularisering efter 30 dage | 1.690 | 21,84% | 1.793 | 23,36% | 0,947 (0,886; 1,012) | 0,107 |
| Ikke-letal apopleksi | 245 | 3,49% | 305 | 4,24% | 0,802 (0,678; 0,949) | 0,010 |

\* 6% blev optitreret til ezetimib/simvastatin 10/80 mg.

† 27% blev optitreret til simvastatin 80 mg.

‡ Kaplan-Meier-estimat efter 7 år.

*Homozygot familiær hyperkolesterolæmi (HoFH)*

Et dobbeltblindet, randomiseret studie af 12 ugers varighed blev udført med patienter med en klinisk og/eller genotypisk HoFH-diagnose. Der blev analyseret data fra en undergruppe af patienter (n = 36), som fik atorvastatin 40 mg ved *baseline*. Ved at øge dosis af atorvastatin fra 40 til 80 mg (n = 12) blev der opnået en reduktion i LDL-C på 2% i forhold til *baseline* med atorvastatin 40 mg. Samtidig administration af ezetimib og atorvastatin svarende til Atozet (10/40 og 10/80 poolet, n = 24), gav en reduktion i LDL-C på 19% i forhold til *baseline* med atorvastatin 40 mg. Hos de patienter, der fik ezetimib og atorvastatin samtidigt svarende til Atozet (10/80, n = 12), sås en reduktion i LDL-C på 25% i forhold til *baseline* med atorvastatin 40 mg.

Efter at have gennemført studiet af 12 ugers varighed fik de egnede patienter (n = 35), som var i behandling med atorvastatin 40 mg ved *baseline*, tildelt samtidig administration af ezetimib og atorvastatin svarende til Atozet 10/40 i op til yderligere 24 måneder. Efter mindst 4 ugers behandling kunne dosis af atorvastatin fordobles til en maksimaldosis på 80 mg. Ved afslutningen af de 24 måneder gav Atozet (10/40 og 10/80 poolet) en reduktion i LDL-C, som var i overensstemmelse med den reduktion, som sås i studiet af 12 ugers varighed.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Atozet i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af hyperkolesterolæmi og kombineret hyperlipidæmi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Atozet*

Det er påvist, at Atozet er bioækvivalent med samtidig administration af tilsvarende doser af ezetimib og atorvastatin tabletter.

Absorption

*Atozet*

Virkningen af et fedtrigt måltid på farmakokinetikken for ezetimib og atorvastatin, når disse administreres i form af Atozet tabletter, er sammenlignelig med den effekt, som blev rapporteret ved de individuelle tabletter.

*Ezetimib*

Efter oral administration absorberes ezetimib hurtigt og konjugeres i udstrakt grad til en farmakologisk aktiv fenolglucuronid (ezetimib-glucuronid). Gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration (Cmax) nås inden for 1-2 timer for ezetimib-glucuronid og 4-12 timer for ezetimib. Den absolutte biotilgængelighed for ezetimib kan ikke bestemmes, da stoffet praktisk talt er uopløseligt i væske velegnet til injektion.

Samtidigt fødeindtag (både fedtrige og fedtfattige måltider) havde ingen effekt på den orale biotilgængelighed af ezetimib, når denne blev administreret i form af 10 mg tabletter.

*Atorvastatin*

Atorvastatin absorberes hurtigt efter oral administration, og maksimal plasmakoncentration (Cmax) opnås i løbet af 1-2 timer. Omfanget af absorptionen stiger proportionalt med atorvastatin-dosis. Atorvastatins biotilgængelighed efter oral indtagelse af atorvastatin filmovertrukne tabletter er 95% til 99% af biotilgængeligheden af atorvastatin som oral opløsning. Absolut biotilgængelighed af atorvastatin er ca. 12%, og systemisk tilgængelighed af HMG-CoA-reduktasehæmmer-aktivitet er ca. 30%. Den lave systemiske tilgængelighed skyldes præsystemisk clearance i mave-tarm-kanalens slimhinde og/eller førstepassage-metabolisme i leveren.

Fordeling

*Ezetimib*

Ezetimib og ezetimib‑glucuronid bindes henholdsvis 99,7% og 88-92% til humane plasmaproteiner.

*Atorvastatin*

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen af atorvastatin er ca. 381 l. Atorvastatin er bundet ≥98% til plasmaproteiner.

Biotransformation

*Ezetimib*

Ezetimib metaboliseres primært i tyndtarmen og lever via glucuronid-konjugering (fase II-reaktion) med efterfølgende udskillelse via galden. Der er set minimal oxidativ metabolisme (fase I-reaktion) hos alle undersøgte arter. Ezetimib og ezetimib-glucuronid er de primære lægemiddelderiverede stoffer fundet i plasma og udgør henholdsvis ca. 10-20% og 80-90% af den totale mængde stof i plasma. Både ezetimib og ezetimib-glucuronid elimineres langsomt fra plasma med tegn på signifikant enterohepatisk recirkulation. Halveringstiden for ezetimib og ezetimib-glucuronid er ca. 22 timer.

*Atorvastatin*

Atorvastatin metaboliseres af CYP-isoenzymet 3A4 (CYP3A4) til orto- og parahydroxylerede derivater og forskellige beta-oxidationsprodukter. Ud over andre omdannelsesveje metaboliseres disse stoffer yderligere ved omdannelse til glucuronid. *In vitro*-hæmning af HMG-CoA-reduktase af orto- og parahydroxylerede metabolitter svarer til hæmningen af atorvastatin. Ca. 70% af hæmningen af HMG-CoA-reduktase tilskrives aktive metabolitter.

Elimination

*Ezetimib*

Efter oral administration af 14C-ezetimib (20 mg) til raske frivillige udgjorde total-ezetimib ca. 93% af den totale radioaktivitet i plasma. Henholdsvis ca. 78% og 11% af den administrerede radioaktivitet blev genfundet i fæces og urin over en 10 dages opsamlingsperiode. Efter 48 timer fandtes ingen målbare niveauer af radioaktivitet i plasma.

*Atorvastatin*

Atorvastatin udskilles primært i galde efter hepatisk og/eller ekstrahepatisk metabolisme. Lægemidlet synes dog ikke at gennemgå signifikant enterohepatisk recirkulation. Den gennemsnitlige halveringstid for atorvastatin i plasma er ca. 14 timer hos mennesker. På grund af de aktive metabolitter er halveringstiden af HMG-CoA-reduktasehæmningen ca. 20-30 timer.

Atorvastatin er et substrat for de hepatiske transportører, organisk anion-transport-polypeptid 1B1 (OATP1B1) og 1B3 (OATP1B3). Metabolitter af atorvastatin er substrater for OATP1B1. Atorvastatin er også identificeret som et substrat for efflukstransportørerne multi-drug-resistent protein 1 (MDR1) og brystcancer-resistent protein (BCRP), hvilket kan begrænse den intestinale absorption og biliære *clearance* af atorvastatin.

Pædiatrisk population

*Ezetimib*

Ezetimibs farmakokinetik er sammelignelig hos børn ≥ 6 år og voksne. Der findes ingen farmakokinetiske data for børn < 6 år. Klinisk erfaring hos børn og unge patienter inkluderer patienter med HoFH, HeFH eller sitosterolæmi.

*Atorvastatin*

I et open-label studie af 8 ugers varighed blev pædiatriske patienter (6-17 år) i Tanner-stadie 1 (N=15) og Tanner-stadie 2 (N=24) med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi og LDL-C ≥ 4 mmol/l ved *baseline* behandlet med henholdsvis 5 eller 10 mg tyggetabletter eller 10 eller 20 mg filmovertrukne atorvastatin tabletter en gang daglig. Legemsvægt var den eneste signifikante kovariat i den farmakokinetiske model for atorvastatin­populationen. Den tilsyneladende clearance efter oral administration af atorvastatin til pædiatriske forsøgspersoner var sammenlignelig med voksnes efter korrektion for legemsvægt ved allometrisk skalering. Tilsvarende sås fald i LDL-C og total-C i forhold til atorvastatin- og o-hydroxyatorvastatin-niveauer.

Ældre

*Ezetimib*

Plasmakoncentrationerne af total-ezetimib er ca. 2 gange højere hos ældre patienter (≥65 år) end hos yngre patienter (18-45 år). LDL-C-reduktion og sikkerhedsprofil er sammenlignelig hos ældre patienter og yngre patienter behandlet med ezetimib.

*Atorvastatin*

Plasmakoncentrationerne af atorvastatin og dets aktive metabolitter er højere hos raske ældre end hos yngre voksne, mens virkningen på lipiderne er sammenlignelig med den, som ses hos yngre patientpopulationer.

Nedsat leverfunktion

*Ezetimib*

Efter administration af enkeltdosis ezetimib på 10 mg øgedes gennemsnitligt areal under kurven (AUC) for total-ezetimib med ca. 1,7 gange hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 5 eller 6) sammenlignet med raske frivillige. I et 14-dages studie med gentagne doser (10 mg daglig) hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) var det gennemsnitlige AUC for total-ezetimib øget med ca. 4 gange på dag 1 og på dag 14 sammenlignet med raske frivillige. Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let nedsat leverfunktion. På grund af den ukendte effekt ved øget eksponering for ezetimib hos patienter med moderat eller svært (Child-Pugh score >9) nedsat leverfunktion, anbefales ezetimib ikke til disse patienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Atorvastatin*

Plasmakoncentrationerne af atorvastatin og dets aktive metabolitter er markant forhøjede (Cmax ca. 16 gange og AUC ca. 11 gange) hos patienter med kronisk alkoholisk leversygdom (Child-Pugh B).

Nedsat nyrefunktion

*Ezetimib*

Efter administration af enkeltdosis ezetimib på 10 mg til patienter med svær nyresygdom (n = 8; gennemsnitlig kreatininclearance ≤30 ml/min/1,73 m2), øgedes gennemsnitligt AUC for total-ezetimib med ca. 1,5 gange sammenlignet med raske frivillige (n = 9).

En anden patient i dette studie (nyretransplanteret og i behandling med mange lægemidler, inklusive ciclosporin) havde en 12 gange større eksponering for total-ezetimib.

*Atorvastatin*

Nyresygdomme har ingen indflydelse på plasmakoncentrationerne af atorvastatin og dets aktive metabolitter eller på deres effekt på lipiderne.

Køn

*Ezetimib*

Plasmakoncentrationen af total-ezetimib er lidt højere (ca. 20%) hos kvinder end hos mænd. LDL-C-reduktion og sikkerhedsprofil er sammenlignelig hos mænd og kvinder behandlet med ezetimib.

*Atorvastatin*

Koncentrationen af atorvastatin og dets aktive metabolitter hos kvinder afviger (Cmax ca. 20% højere og AUC ca. 10% lavere) fra koncentrationerne hos mænd. Disse forskelle havde ingen klinisk betydning og resulterede ikke i nogen klinisk signifikante forskelle i effekten på lipiderne mellem kønnene.

SLCO1B1-polymorfisme

*Atorvastatin*

Hepatisk optag af alle HMG-CoA-reduktasehæmmere, herunder atorvastatin, involverer OATP1B1-transportproteinet. Hos patienter med SLCO1B1-polymorfisme er der en risiko for forhøjet eksponering for atorvastatin, der kan medføre en øget risiko for rhabdomyolyse (se pkt. 4.4). Polymorfisme i det gen, der koder for OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), er forbundet med en 2,4 gange højere eksponering for atorvastatin (AUC) end hos personer uden denne genotype-variant (c.521TT). En genetisk forårsaget nedsat hepatisk optagelse af atorvastatin er også mulig hos disse patienter. De mulige konsekvenser for virkningen er ukendte.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 *Atozet*

I studier af tre måneders varighed med samtidig administration af ezetimib og atorvastatin til rotter og hunde svarede den observerede toksiske effekt stort set til den effekt, der typisk er forbundet med statiner. De statinlignende histopatologiske fund begrænsede sig til leveren. Nogle af de toksiske effekter var mere udtalte end de, som blev observeret i løbet af behandlingen med statiner alene. Dette skyldes de farmakokinetiske og/eller farmakodynamiske interaktioner efter samtidig administration.

Samtidig administration af ezetimib og atorvastatin til drægtige rotter indicerede, at der var en studiemedicinrelateret stigning i skeletvariationen “reduceret ossifikation af sternebrae” i gruppen med høj dosis af ezetimib/atorvastatin (1.000/108,6 mg/kg). Dette kan være relateret til det observerede fald i føtal legemsvægt. Hos drægtige kaniner blev der observeret en lav forekomst af skeletmisdannelser (sammenvoksede sternebrae, sammenvoksede halehvirvler og asymmetriske sternebrae).

I en serie af *in vivo-* og *in vitro-*analyser viste ezetimib, som blev administreret som monoterapi eller samtidigt med atorvastatin, intet genotoksisk potentiale.

*Ezetimib*

Dyreforsøg for kronisk toksicitet for ezetimib identificerede ingen udsatte organer for toksisk effekt. Hos hunde, som blev behandlet i 4 uger med ezetimib (≥0,03 mg/kg/dag), øgedes kolesterolkoncentrationen i galdeblæren med en faktor på 2,5 til 3,5 gange. I et etårs studie med hunde, der fik doser på op til 300 mg/kg/dag, observeredes imidlertid ingen forhøjet incidens af cholelithiase eller andre hepatobiliære effekter. Signifikansen af disse data hos mennesker er ikke kendt. Litogene risici forbundet med terapeutisk brug af ezetimib kan ikke udelukkes.

Langtidskarcinogenicitetstest med ezetimib var negative.

Ezetimib havde ingen effekt på fertiliteten hos han- eller hunrotter og fandtes heller ikke teratogent hos rotter og kaniner. Ezetimib påvirkede ikke den prænatale eller postnatale udvikling. Ezetimib passerede placentabarrieren hos drægtige rotter og kaniner, som fik gentagne doser på 1.000 mg/kg/dag.

*Atorvastatin*

Atorvastatin viste ikke mutagent eller klastogent potentiale i et batteri af 4 *in vitro-*test og 1 *in vivo*-analyse. Atorvastatin var ikke karcinogent hos rotter, men høje doser hos mus (resulterende i en 6-11 gange så høj AUC0-24t, som der ses hos mennesker ved maksimale doser) viste hepatocellulære adenomer hos hanner og hepatocellulære karcinomer hos hunner. Dyreforsøg har vist, at HMG-CoA-reduktasehæmmere kan påvirke udviklingen af embryoner eller fostre. Hos rotter, kaniner og hunde havde atorvastatin ingen effekt på fertiliteten og var ikke teratogent. Der blev dog set føtal toksicitet hos rotter og kaniner ved doser, der var toksiske for moderdyret. Rotteafkom udviste forsinket udvikling, og den postnatale overlevelse var lavere, hvis moderdyrene havde været udsat for høje doser atorvastatin. Hos rotter er der tegn på, at atorvastatin krydser placenta. Hos rotter svarer koncentrationerne i plasma til koncentrationerne i mælken. Det er ukendt, om atorvastatin eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Ezetimib-lag

Croscarmellosenatrium

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon

Natriumlaurilsulfat

Atorvastatin-lag

Mikrokrystallinsk cellulose

Lactosemonohydrat

Hydroxypropylcellulose

Croscarmellosenatrium

Polysorbate 80

Calciumcarbonat

Magnesiumstearat

Vandfri, kolloid silica

Filmovertræk

Hypromellose

Macrogol 8000

Titaniumdioxid (E171)

Talcum

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod ilt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 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 filmovertrukne tabletter i blisterkort af nitrogenoprenset aluminium/aluminium (formstøbt oPA-Al-PVC-blisterfilm med Al-folielåg).

Pakninger med 30 x 1 og 45 x 1 filmovertrukne tabletter i enkeltdosisblisterkort af nitrogenoprenset aluminium/aluminium (formstøbt oPA-Al-PVC-blisterfilm med Al-folielåg).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

N.V. Organon

Kloosterstraat 6

5349 AB Oss

Holland

**Repræsentant**

Organon Denmark ApS

Bredgade 6

1260 København K

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 10+10 mg: 53288

10+20 mg: 53289

10+40 mg: 53290

10+80 mg: 53291

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 30. september 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 20. september 2023