

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/10 mg, filmomhulde tabletten  
Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/20 mg, filmomhulde tabletten  
Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/40 mg, filmomhulde tabletten  
Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/80 mg, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/10 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg ezetimibe en 10 mg atorvastatine (als calciumtrihydraat).

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/20 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg ezetimibe en 20 mg atorvastatine (als calciumtrihydraat).

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/40 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg ezetimibe en 40 mg atorvastatine (als calciumtrihydraat).

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/80 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg ezetimibe en 80 mg atorvastatine (als calciumtrihydraat).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/10 mg filmomhulde tablet bevat 2,74 mg lactose.

Elke Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/20 mg filmomhulde tablet bevat 3,76 mg lactose.

Elke Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/40 mg filmomhulde tablet bevat 5,81 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/10 mg filmomhulde tabletten

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten, met diameter van ongeveer 8,1 mm.

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/20 mg filmomhulde tabletten

Witte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten, met afmetingen van ongeveer 11,6 x 7,1 mm.

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/40 mg filmomhulde tabletten

Witte, capsulevormig, biconvexe filmomhulde tabletten, met afmetingen van ongeveer 16,1 x 6,1 mm.

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/80 mg filmomhulde tabletten

Gele, langwerpige, biconvexe filmomhulde tabletten, met afmetingen van ongeveer 19,1 x 7,6 mm.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### *Hypercholesterolemie*

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz is geïndiceerd als aanvullende therapie voor gebruik naast een dieet bij volwassen patiënten met primaire (heterozygote en homozygote familiale en niet-familiaire) hypercholesterolemie of gemengde hyperlipidemie patiënten die al onder controle zijn met atorvastatine en ezetimibe, gelijktijdig gegeven in hetzelfde dosisniveau maar als afzonderlijke producten.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De geadviseerde dosering van Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz is één tablet per dag.

De maximumdosering van Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz is 10 mg/80 mg per dag.

De patiënt moet op een passend lipideverlagend dieet staan en dit dieet tijdens behandeling met Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz voortzetten.

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz is niet geschikt als initiële behandeling. Het starten van de behandeling of dosisaanpassing indien nodig mag alleen worden gedaan met de monocomponenten en nadat de geschikte dosering is vastgesteld, is overschakeling naar de vaste-dosiscombinatie van de geschikte sterkte mogelijk.

#### *Ouderen*

Voor oudere patiënten hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz bij kinderen en adolescenten is niet onderzocht (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### *Patiënten met een leverfunctiestoornis*

Behandeling met Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score > 7, zie rubriek 4.4 en 5.2). Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

#### *Patiënten met nierfunctiestoornis*

Voor patiënten met een nierfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

#### *Gelijktijdige toediening met galzuurbindend hars*

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz moet hetzij  $\geq 2$  uur vóór of  $\geq 4$  uur na toediening van een galzuurbindend hars worden ingenomen.

#### *Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen*

Bij patiënten die de antivirale middelen elbasvir/grazoprevir tegen hepatitis C of letermovir tegen profylaxe van een cytomegalovirusinfectie gelijktijdig met atorvastatine gebruiken, mag de dosering van atorvastatine niet hoger zijn dan 20 mg/dag (zie rubrieken 4.4 en 4.5)

Het gebruik van atorvastatine wordt niet aanbevolen bij patiënten die letermovir gelijktijdig met ciclosporine innemen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

#### Wijze van toediening

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz is bedoeld voor orale toediening. De tablet moet met een voldoende hoeveelheid vloeistof (bv. een glas water) worden doorgeslikt.

De dagelijkse dosering Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz wordt in één keer ingenomen op elk moment van de dag (bij voorkeur steeds op hetzelfde tijdstip), met of zonder voedsel.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Therapie met Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij borstvoeding, en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen adequate anticonceptie maatregelen treffen (zie rubriek 4.6).

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte of onverklaarde persisterende verhogingen van serumtransaminasen die 3 keer de bovenste waarde van het normale bereik (ULN) overschrijden en bij patiënten die behandeld worden met de antivirale middelen glecaprevir/pibrentasvir tegen hepatitis C.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Myopathie/rabdomyolyse

Sinds de introductie van ezetimibe zijn er gevallen van myopathie en rabdomyolyse gemeld. De meeste patiënten die rabdomyolyse kregen, gebruikten een statine samen met ezetimibe. Rabdomyolyse is echter zeer zelden gemeld met ezetimibe als monotherapie en ook zeer zelden bij de toevoeging van ezetimibe aan andere middelen waarvan bekend is dat deze een hoger risico op rabdomyolyse geven.

Net als andere remmers van HMG-CoA-reductase kan atorvastatine in zeldzame gevallen invloed hebben op de skeletspieren en myalgie, myositis en myopathie veroorzaken, wat kan evolueren naar rabdomyolyse, een mogelijk levensbedreigende aandoening die gekenmerkt wordt door duidelijk verhoogde creatinekinasespiegels (CK-spiegels) (> 10 maal ULN), myoglobinemie en myoglobininurie, wat tot nierfalen kan leiden. Er zijn zeer zeldzame meldingen gedaan van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gedurende of na behandeling met sommige statines, waaronder atorvastatine. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door aanhoudende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatin kinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling.

Er zijn enkele gevallen gemeld waarbij statines myasthenia gravis of oculaire myasthenie ‘de novo’ induceerden dan wel reeds bestaande myasthenia gravis of oculaire myasthenie verergerden (zie rubriek 4.8). Het gebruik van Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

##### *Vóór de behandeling*

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz moet met voorzichtigheid worden voorgeschreven aan patiënten met predisponerende factoren voor rabdomyolyse. In de volgende situaties moet de CK-spiegel vóór instelling van de behandeling worden gemeten:

- nierfunctiestoornis,
- hypothyreoïdie,
- eigen of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen,
- voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraat,
- voorgeschiedenis van leverziekte en/of overmatig alcoholgebruik,

- ouderen (leeftijd > 70 jaar), bij wie de noodzaak van een dergelijke meting moet worden overwogen, naar gelang van de aanwezigheid van andere predisponerende factoren voor rabdomyolyse,
- gevallen waarbij een toename in plasmaconcentraties kan voorkomen, zoals bij interacties (zie rubriek 4.5) en bij speciale populaties inclusief genetische subpopulaties (zie rubriek 5.2).

In dergelijke situaties moet het risico van de behandeling worden overwogen in relatie tot het mogelijke voordeel, en klinische controle wordt aanbevolen.

Als het CK bij de baseline-meting significant is verhoogd (> 5 x ULN), moet de behandeling niet worden ingesteld.

#### *Meting van het creatinekinase*

Het creatinekinase (CK) mag niet worden gemeten na zware lichamelijke inspanning of in de aanwezigheid van een andere plausibele oorzaak van de CK-verhoging, omdat het dan moeilijk is de waarde te interpreteren. Als het CK bij baseline significant is verhoogd (> 5 x ULN), moet de waarde binnen 5 tot 7 dagen opnieuw worden gemeten om de resultaten te bevestigen.

#### *Monitoring tijdens de behandeling*

- Patiënten moet worden verzocht om gevallen van spierpijn, -kramp of -zwakte direct te melden, vooral als deze gepaard gaan met malaise of koorts of wanneer tekenen en symptomen met betrekking tot spieren aanhouden na stopzetten van Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz.
- Als deze symptomen optreden tijdens de behandeling met Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz, moet het CK worden gemeten. Als blijkt dat deze waarden significant verhoogd zijn (> 5 x ULN), moet de behandeling worden gestaakt.
- Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, zelfs als het CK verhoogd is tot  $\leq 5$  x ULN, moet stopzetting van de behandeling worden overwogen.
- Als de symptomen verdwijnen en het CK normaliseert, kan hernieuwde toediening van Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz of instelling van een ander statinebevattend product in de laagste dosis worden overwogen en met zorgvuldige controle.
- Behandeling met Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz moet worden stopgezet indien het CK klinisch significant verhoogd is (> 10 x ULN), of als rabdomyolyse is geconstateerd of vermoed wordt.

#### *Gelijktijdige behandeling met andere producten*

Door de aanwezigheid van atorvastatine in Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz is de kans op rabdomyolyse verhoogd wanneer atorvastatine gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van atorvastatine kunnen verhogen, zoals krachtige CYP3A4-remmers of remmers van transporteiwitten (zoals ciclosporine, telitromycine, claritromycine, declavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir en hiv-proteaseremmers waaronder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, ledispavir/sofosbuvir enz.). Het risico op myopathie kan ook verhoogd worden door gelijktijdig gebruik met gemfibrozil en andere fibrinezuurderivaten, antivirale middelen voor de behandeling van hepatitis C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), erytromycine of ezetimibe. Indien mogelijk moeten alternatieve behandelingen (zonder interactie) worden overwogen in plaats van deze geneesmiddelen.

In gevallen waar gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz nodig is, moeten de mogelijke voordelen en risico's hiervan zorgvuldig worden afgewogen. Wanneer patiënten geneesmiddelen krijgen voorgeschreven die de plasmaconcentratie van atorvastatine verhogen, wordt een lagere maximum dosis van Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz aanbevolen. Daarnaast moet, in geval van krachtige CYP3A4-remmers, een lagere aanvangsdosis worden overwogen en wordt geschikte klinische controle op deze patiënten aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz mag niet gelijktijdig met systemische middelen die fusidinezuur bevatten toegediend worden of binnen 7 dagen na het beëindigen van behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht moet behandeling met statines worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Er zijn gevallen gemeld van rhabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die fusidinezuur samen met statines kregen (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd om direct medisch advies in te winnen als symptomen van spierzwakte, -pijn of –gevoeligheid worden waargenomen.

Behandeling met statines mag zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur opnieuw worden gestart.

In uitzonderlijke omstandigheden wanneer langdurig systemisch fusidinezuur nodig is, bijv. bij de behandeling van ernstige ontstekingen, moet de noodzaak van gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz en fusidinezuur alleen per geval en onder streng medisch toezicht worden overwogen.

#### Daptomycine

Gevalen van myopathie en/of rhabdomyolyse zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers (bijvoorbeeld atorvastatine en ezetimibe/atorvastatine) met daptomycine. Voorzichtigheid is geboden wanneer HMG-CoA-reductaseremmers met daptomycine worden voorgeschreven, aangezien beide middelen in monotherapie myopathie en/of rhabdomyolyse kunnen veroorzaken. Tijdelijk stoppen met Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz moet worden overwogen bij patiënten die daptomycine gebruiken tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening zwaarder wegen dan het risico. Raadpleeg de productinformatie van daptomycine om verdere informatie te verkrijgen over deze mogelijke interactie met HMG-CoA-reductaseremmers (bijvoorbeeld atorvastatine en ezetimibe/atorvastatine) en voor verdere richtlijnen met betrekking tot monitoring (zie rubriek 4.5).

#### Leverenzymen

In gecontroleerde onderzoeken naar gelijktijdige toediening bij patiënten die ezetimibe met een statine kregen, zijn opeenvolgende verhogingen van de transaminasen ( $\geq 3$  x de bovenste waarde van het normale bereik [ULN]) waargenomen (zie rubriek 4.8).

Vóór instelling van de behandeling en ook regelmatig daarna moeten leverfunctietests worden uitgevoerd. Bij patiënten bij wie tekenen of symptomen ontstaan die duiden op leverbeschadiging moeten leverfunctietests worden uitgevoerd. Patiënten bij wie de transaminasespiegels stijgen, moeten worden gecontroleerd totdat de afwijking(en) is (zijn) verdwenen. Als een verhoogde transaminasespiegel van meer dan 3 maal ULN aanhoudt, wordt een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling met Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz aanbevolen.

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol consumeren en/of die een voorgeschiedenis van leverziekte hebben.

#### Leverinsufficiëntie

Vanwege het onbekende effect van een verhoogde blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met een matige of ernstige leverinsufficiëntie, wordt Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz bij deze patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

#### Fibraten

De veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe samen met fibraten zijn niet vastgesteld; daarom wordt gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz met fibraten niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

### Ciclosporine

Voorzichtigheid is geboden wanneer de behandeling Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz wordt geïnitieerd in de aanwezigheid van ciclosporine. Ciclosporineconcentraties moeten gecontroleerd worden bij patiënten die Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz en ciclosporine innemen (zie rubriek 4.5).

### Anticoagulantia

Als Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz aan warfarine, een ander coumarine-anticoagulans of fluindion wordt toegevoegd, moet het International Normalised Ratio (INR) adequaat worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

### Voorkomen van beroerte door agressieve vermindering van de cholesterolspiegels (SPARCL)

In een post-hoc-analyse van subtypes van een beroerte bij patiënten zonder coronaire hartziekte (CHZ) die recent een beroerte of TIA hadden doorgemaakt, was er een hogere incidentie van hersenbloedingen bij patiënten die waren gestart met 80 mg atorvastatine vergeleken met placebo. Het verhoogde risico werd vooral waargenomen bij patiënten die vóór opname in het onderzoek al een hemorragische beroerte of lacunair infarct hadden gehad. Bij patiënten die eerder een hemorragische beroerte of lacunair infarct hebben gehad is de balans tussen risico en baten van 80 mg atorvastatine onduidelijk, en dient het potentiële risico op een hersenbloeding zorgvuldig te worden afgewogen alvorens met de behandeling te beginnen (zie rubriek 5.1).

### Interstitiële longziekte

Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte zijn gemeld bij gebruik van sommige statines, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). De kenmerken kunnen o.a. bestaan uit: dyspneu, een niet-productieve hoest en een verslechtering van de algehele gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Als vermoed wordt dat een patiënt interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, moet de behandeling met de statine worden gestaakt.

### Diabetes mellitus

Er zijn aanwijzingen dat statines als klasse het bloedglucose verhogen en bij sommige patiënten met een hoog risico op toekomstige diabetes een mate van hyperglykemie kunnen veroorzaken waarbij formele diabeteszorg gepast is. Dit risico weegt echter minder zwaar dan de verlaging van het vasculaire risico met een statine en moet daarom geen reden zijn om de behandeling met een statine te stoppen. Patiënten met dit risico (nuchter glucose 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten klinisch en biochemisch worden gecontroleerd volgens de nationale richtlijnen.

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz bevat natrium

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Farmacodynamische interacties

Meerdere mechanismen kunnen bijdragen aan potentiële interacties met HMG-CoA-reductaseremmers. Geneesmiddelen of kruidenmiddelen die bepaalde enzymen (bijvoorbeeld CYP3A4) en/of transporterroutes (bijvoorbeeld OATP1B) remmen, kunnen plasmaconcentraties van atorvastatine verhogen en kunnen leiden tot een verhoogd risico op myopathie/rabdomyolyse.

**Raadpleeg de productinformatie van alle geneesmiddelen die gelijktijdig gebruikt worden om meer informatie te verkrijgen over hun potentiële interacties met atorvastatine en/of over hun potentieel voor enzym- en transporterveranderingen en mogelijke aanpassingen van dosis en doseringsschema.**

#### Farmacokinetische interacties

Bij gelijktijdige toediening van ezetimibe en atorvastatine werd geen klinisch significante farmacokinetische interactie waargenomen.

#### Effecten van andere geneesmiddelen op Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz

##### *Ezetimibe*

*Antacida:* Gelijktijdige toediening van een antacidum verminderde de absorptiesnelheid van ezetimibe maar had geen effect op de biologische beschikbaarheid van ezetimibe. Deze vertraagde absorptie wordt niet klinisch significant geacht.

*Cholestyramine:* Gelijktijdige toediening met cholestyramine verlaagde het gemiddelde oppervlak onder de curve (AUC) van totaal ezetimibe (ezetimibe + ezetimibeglucuronide) met ongeveer 55 %. De versterkte lipoproteïne-cholesterol met lage dichtheid (LDL-C) verlaging door toevoeging van ezetimibe aan cholestyramine kan door deze interactie worden afgezwakt (zie rubriek 4.2).

*Ciclosporine:* In een onderzoek bij 8 patiënten na een niertransplantatie met een creatinineklaring > 50 ml/min die stabiel op ciclosporine waren ingesteld, gaf een eenmalige dosis van 10 mg ezetimibe een verhoging van de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe met een factor 3,4 (bereik 2,3 – 7,9) in vergelijking met een gezonde controlepopulatie, die alleen ezetimibe kreeg, uit een ander onderzoek (n = 17). In een ander onderzoek vertoonde een niertransplantatiepatiënt met ernstige nierinsufficiëntie die meerdere geneesmiddelen kreeg, waaronder ciclosporine, een 12 maal zo hoge blootstelling aan totaal ezetimibe vergeleken met personen in de controlegroep die alleen ezetimibe kregen. In een gekruist onderzoek in twee periodes bij 12 gezonde proefpersonen leidde dagelijkse toediening van 20 mg ezetimibe gedurende 8 dagen met een eenmalige dosis ciclosporine 100 mg op dag 7 tot een gemiddelde verhoging van 15 % van de AUC van ciclosporine (bereik 10 % afname tot 51 % toename) versus een eenmalige dosis ciclosporine 100 mg alleen. Een gecontroleerd onderzoek naar het effect van gelijktijdig toegediend ezetimibe op de blootstelling aan ciclosporine bij niertransplantatiepatiënten is niet verricht. Voorzichtigheid is geboden wanneer Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz wordt ingesteld in de aanwezigheid van ciclosporine. Bij patiënten die met Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz en ciclosporine behandeld worden moeten de concentraties ciclosporine worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

*Fibraten:* Gelijktijdige toediening van fenofibraat of gemfibrozil verhoogde de concentraties totaal ezetimibe met ongeveer een factor 1,5 respectievelijk 1,7. Hoewel deze verhogingen niet klinisch significant geacht worden, wordt gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz met fibraten niet aanbevolen.

##### *Atorvastatine*

#### Effecten van het gelijktijdig toedienen van geneesmiddelen met atorvastatine

Atorvastatine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en is een substraat van de transporters in de lever, organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3)-transporter. Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Atorvastatine wordt ook gekenmerkt als een substraat van multi-drug resistance protein 1 (MDR1) en breast cancer resistance protein (BCRP), die de intestinale absorptie en biliaire klaring van atorvastatine kunnen beperken (zie

rubriek 5.2).

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die remmers zijn van CYP3A4 of transporteiwitten kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van atorvastatine en een verhoogd risico op myopathie. Het risico kan ook verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening van atorvastatine met andere geneesmiddelen die potentieel myopathie kunnen induceren, zoals fibrinezuurderivaten en ezetimibe (zie rubriek 4.3 en 4.4).

*CYP3A4-remmers:*

Van krachtige CYP3A4-remmers is aangetoond dat ze leiden tot duidelijk verhoogde concentraties van atorvastatine (zie tabel 1 en specifieke informatie hieronder). Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (zoals ciclosporine, telitromycine, claritromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, sommige antivirale middelen voor de behandeling van HCV (bijv. elbasvir/grazoprevir) en hiv-proteaseremmers waaronder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, enz.) dient waar mogelijk te worden vermeden. In gevallen waarin gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met atorvastatine niet kan worden vermeden, dienen lagere start- en maximumdoseringen van atorvastatine te worden overwogen en wordt adequate klinische controle van de patiënt aanbevolen (zie tabel 1).

Matige CYP3A4-remmers (zoals erytromycine, diltiazem, verapamil en fluconazol) kunnen de plasmaconcentraties van atorvastatine verhogen (zie tabel 1). Er is een verhoogd risico op myopathie waargenomen bij het gebruik van erytromycine in combinatie met statines. Er zijn geen interactiestudies naar de effecten van amiodaron of verapamil op atorvastatine uitgevoerd. Zowel van amiodaron als verapamil is bekend dat ze de CYP3A4-activiteit remmen en gelijktijdige toediening met Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz kan resulteren in verhoogde blootstelling aan atorvastatine. Daarom dient een lagere maximale dosis van Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz te worden overwogen en wordt adequate klinische controle van de patiënt aangeraden bij gelijktijdig gebruik van matige CYP3A4-remmers. Na instelling of doseringsaanpassingen van de remmer wordt adequate klinische controle aanbevolen.

*Remmers van Breast Cancer Resistant Protein (BCRP)*

Gelijktijdige toediening van middelen die remmers zijn van BCRP (bijv. elbasvir en grazoprevir) kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van atorvastatine en een verhoogd risico op myopathie; daarom moet, afhankelijk van de voorgeschreven dosis, een dosisaanpassing van atorvastatine worden overwogen. Gelijktijdige toediening van elbasvir en grazoprevir met atorvastatine resulteert in een 1,9-voudige verhoging van de plasmaconcentraties van atorvastatine (zie tabel 1); daarom mag de dosis Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz niet hoger zijn dan 10/20 mg per dag bij patiënten die gelijktijdig medicatie krijgen met middelen die elbasvir of grazoprevir bevatten (zie rubrieken 4.2 en 4.4)

*Inductoren van cytochroom P450 3A4:*

Gelijktijdige toediening van atorvastatine met inductoren van cytochroom P450 3A4 (bijv. efavirenz, rifampicine, sint-janskruid) kan leiden tot variabele afnames in de plasmaconcentraties van atorvastatine. Vanwege het tweevoudige interactiemechanisme van rifampicine (inductie van cytochroom P450 3A en remming van opname in de levercel via transporteiwit OATP1B1) wordt exact gelijktijdige toediening van atorvastatine en rifampicine aanbevolen, omdat uitgestelde toediening van atorvastatine na toediening van rifampicine in verband is gebracht met een significante afname van de plasmaconcentraties van atorvastatine. Het effect van rifampicine op de concentratie atorvastatine in hepatocyten is echter onbekend en als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op werkzaamheid.

*Transportremmers:* Remmers van transporteiwitten (zoals ciclosporine, letermovir) kunnen de



systemische blootstelling aan atorvastatine verhogen (zie tabel 1). Het effect van remming van leveropnametransporteiwitten op de concentratie atorvastatine in hepatocyten is onbekend. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, worden een dosisverlaging van Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz en klinische controle op werkzaamheid aanbevolen (zie tabel 1).

Het gebruik van atorvastatine wordt niet aanbevolen bij patiënten die letermovir gelijktijdig met ciclosporine innemen (zie rubriek 4.4).

*Gemfibrozil/fibrinezuurderivaten:* Het gebruik van fibraten alleen gaat soms gepaard met spiergerelateerde voorvallen, waaronder rabdomyolyse. Het risico op deze voorvallen kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van fibrinezuurderivaten en atorvastatine.

*Ezetimibe:* Het gebruik van ezetimibe alleen is geassocieerd met spiergerelateerde voorvallen, waaronder rabdomyolyse. Het risico op deze voorvallen kan daarom toenemen bij gelijktijdig gebruik van ezetimibe en atorvastatine. Adequate klinische controle van deze patiënten wordt aanbevolen.

*Colestipol:* Bij gelijktijdige toediening van atorvastatine en colestipol waren de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten lager (relatieve concentratie atorvastatine: 0.74). De lipidenverlagende effecten waren echter groter wanneer atorvastatine en colestipol tegelijk werden toegediend dan wanneer de geneesmiddelen afzonderlijk werden toegediend.

*Fusidinezuur:* Het risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse, kan verhoogd zijn door de gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur met statines. Het mechanisme van deze interactie (hetzij farmacodynamisch, hetzij farmacokinetisch, of beide) is nog niet bekend. Er zijn gevallen gemeld van rabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die deze combinatie kregen. Wanneer behandeling met systemisch fusidinezuur nodig is moet behandeling met atorvastatine worden stopgezet gedurende de behandeling met fusidinezuur (Zie ook rubriek 4.4).

*Colchicine:* Hoewel er geen interactiestudies met atorvastatine en colchicine zijn uitgevoerd, zijn gevallen van myopathie gemeld bij gelijktijdige toediening van atorvastatine met colchicine, en is voorzichtigheid geboden indien atorvastatine wordt voorgeschreven met colchicine.

*Daptomycine:* Het risico op myopathie en/of rabdomyolyse kan verhoogd zijn door gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers met daptomycine. Tijdelijk stoppen met Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz moet worden overwogen bij patiënten die daptomycine gebruiken tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening zwaarder wegen dan het risico (zie rubriek 4.4).

*Boceprevir:* Blootstelling aan atorvastatine werd verhoogd bij toediening met boceprevir. Indien gelijktijdige toediening met Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz is vereist, moet overwogen worden om met de laagst mogelijke dosis van Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz te beginnen, deze te verhogen totdat het gewenste klinische effect is bereikt, ondertussen controlerend op veiligheid en waarbij een dagelijkse dosis van 10/ 20 mg niet wordt overschreden. Voor patiënten die momenteel Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz gebruiken mag de dagelijkse dosis van 10/20 mg niet overschreden worden in geval van gelijktijdige toediening met boceprevir.

#### Effect van Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

##### *Ezetimibe*

In preklinisch onderzoek is aangetoond dat ezetimibe geen inductie geeft van cytochroom-P450-geneesmiddelmetaboliserende enzymen. Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties

waargenomen tussen ezetimibe en geneesmiddelen waarvan bekend zijn dat deze gemetaboliseerd worden door cytochroom-P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 en 3A4 of N-acetyltransferase.

In klinische interactiestudies had ezetimibe bij gelijktijdige toediening geen effect op de farmacokinetiek van dapson, dextromethorfan, digoxine, orale anticonceptiva (ethinyloestradiol en levonorgestrel), glipizide, tolbutamide, of midazolam. Cimetidine, gelijktijdig toegediend met ezetimibe, had geen effect op de biologische beschikbaarheid van ezetimibe.

*Anticoagulantia:* Gelijktijdige toediening van ezetimibe (10 mg 1x/dag) had in een onderzoek bij 12 gezonde volwassen mannen geen significant effect op de biologische beschikbaarheid van warfarine en de protrombinetijd. Sinds de introductie van het product zijn er echter meldingen gemaakt van een verhoogd International Normalised Ratio (INR) bij patiënten bij wie ezetimibe aan warfarine of fluindion werd toegevoegd. Als Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz aan warfarine, een ander coumarine-anticoagulans, of fluindion wordt toegevoegd, moet het International Normalised Ratio (INR) adequaat worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

#### *Atorvastatine*

*Digoxine:* Bij gelijktijdige toediening van meerdere doses digoxine en 10 mg atorvastatine stegen de steady-state digoxineconcentraties licht. Patiënten die digoxine gebruiken, moeten adequaat worden gecontroleerd.

*Orale anticonceptiva:* Gelijktijdige toediening van atorvastatine met een oraal anticonceptivum leidde tot toename van de plasmaconcentraties van norethisteron en ethinylestradiol.

*Warfarine:* In een klinisch onderzoek onder patiënten die chronisch met warfarine werden behandeld, veroorzaakte gelijktijdige toediening van 80 mg atorvastatine per dag en warfarine een geringe afname van ongeveer 1,7 seconde in de protrombinetijd tijdens de eerste 4 dagen van toediening, wat binnen 15 dagen tijdens de atorvastatinebehandeling weer normaliseerde.

Hoewel slechts in zeer zeldzame gevallen melding is gemaakt van klinisch significante interacties met anticoagulantia, dient de protrombinetijd te worden bepaald voordat met atorvastatine wordt begonnen bij patiënten die coumarine-anticoagulantia gebruiken. Dit dient in het begin van de therapie vaak genoeg te gebeuren om te verzekeren dat er geen significante verandering in de protrombinetijd optreedt. Wanneer eenmaal een stabiele protrombinetijd is gedocumenteerd, kunnen protrombinetijden worden gecontroleerd met de tussenpozen die doorgaans worden aanbevolen voor patiënten die worden behandeld met coumarine-anticoagulantia. Als de dosis atorvastatine wordt veranderd of de toediening wordt stopgezet, dient dezelfde procedure te worden herhaald. Atorvastatinetherapie is niet gepaard gegaan met bloedingen of met veranderingen in de protrombinetijd bij patiënten die geen anticoagulantia gebruikten.

Tabel 1 : Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op de farmacokinetiek van atorvastatine

Gelijktijdig toegediend geneesmiddelen doseringsschema	Atorvastatine		
	Dosering (mg)	Ratio van AUC <sup>&amp;</sup>	Klinische aanbeveling <sup>#</sup>

Tipranavir 500 mg tweemaal daags/Ritonavir 200 mg tweemaal daags, 8 dagen (dag 14 t/m 21)	40 mg op dag 1, 10mg op dag 20	9,4	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, niet meer dan 10 mg atorvastatin per dag geven. Bij deze patiënten wordt klinische controle aanbevolen.
Telaprevir 750 mg elke 8 uren, 10 dagen	20 mg enkele dosis	7,9	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/dag, stabiele dosis	10 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen	8,7	
Lopinavir 400 mg tweemaal daags/ Ritonavir 100 mg tweemaal daags,14 dagen	20 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	5,9	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, worden lagere onderhoudsdoses van atorvastatine aanbevolen. Bij doses atorvastatine van meer dan 20 mg wordt klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Claritromycine 500 mg tweemaal daags, 9 dagen	80 mg eenmaal daags gedurende 8 dagen	4,5	
Saquinavir 400 mg tweemaal daags/ Ritonavir (300 mg tweemaal daags van dag 5-7, verhoogd tot 400 mg tweemaal daags op dag 8), dag 4-18, 30 min. na toediening van atorvastatine	40 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	3,9	
Darunavir 300 mg tweemaal daags/ Ritonavir 100 mg tweemaal daags,9 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	3,4	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, worden lagere onderhoudsdoses van atorvastatine aanbevolen. Bij doses atorvastatine van meer dan 40 mg wordt klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Itraconazol 200 mg eenmaal daags, 4 dagen	40 mg, enkele dosis	3,3	
Fosamprenavir 700 mg tweemaal daags/Ritonavir 100 mg tweemaal daags, 14 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags, 14 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	2,3	
Nelfinavir 1250 mg tweemaal daags, 14 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen	1,74	
Elbasvir 50 mg eenmaal daags/Grazoprevir 200 mg eenmaal daags, 13 dagen	10 mg, enkele dosis	1,95	Geen specifieke aanbeveling.
Letemovir 480 mg eenmaal daags, 10 dagen	20 mg enkele dosis	3,29	De atorvastatine dosering dient een dagelijkse dosis van 20 mg niet te overschrijden bij gelijktijdige toediening met middelen die elbasvir of grazoprevir bevatten.
			De atorvastatine dosering dient een dagelijkse dosis van 20 mg niet te overschrijden bij gelijktijdige toediening met middelen die letermovir bevatten

Glecaprevir 400 mg eenmaal daags/Pibrentasvir 120 mg eenmaal daags, 7 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen	8,3	Gelijktijdige toediening met middelen die glecaprevir of pibrentasvir bevatten is gecontra- indiceerd (zie rubriek 4.3).
Pompelmoessap, 240 ml eenmaal daags*	40 mg, enkele dosis	1,37	Gelijktijdige inname van grote hoeveelheden pompelmoessap en atorvastatine wordt niet aangeraden.
Diltiazem 240 mg eenmaal daags, 28 dagen	40 mg, enkele dosis	1,51	Na instelling of dosisaanpassingen van diltiazem wordt adequate klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Erytromycine 500 mg viermaal daags, 7 dagen	10 mg, enkele dosis	1,33	Bij deze patiënten worden een lagere maximumdosis en klinische controle aanbevolen.
Amlodipine 10 mg, enkele dosis	80 mg, enkele dosis	1,18	Geen specifieke aanbeveling.
Cimetidine 300 mg viermaal daags, 2 weken	10 mg eenmaal daags gedurende 2 weken	1,00	Geen specifieke aanbeveling.
Colestipol 10 g tweemaal daags, 24 weken	40 mg eenmaal daags voor 8 weken	0,74**	Geen specifieke aanbeveling.
Antacidasuspensie van magnesium en aluminiumhydroxiden, 30 ml viermaal daags, 17 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 15 dagen	0,66	Geen specifieke aanbeveling.
Efavirenz 600 mg eenmaal daags, 14 dagen	10 mg gedurende 3 dagen	0,59	Geen specifieke aanbeveling.
Rifampicine 600 mg eenmaal daags, 7 dagen (gelijktijdig toegediend)	40 mg, enkele dosis	1,12	Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt gelijktijdige toediening van atorvastatine en rifampicine aanbevolen, met klinische controle.
Rifampicine 600 mg eenmaal daags, 5 dagen (in gescheiden doses)	40 mg, enkele dosis	0,20	
Gemfibrozil 600 mg tweemaal daags, 7 dagen	40 mg, enkele dosis	1,35	Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen.
Fenofibraat 160 mg eenmaal daags, 7 dagen	40 mg, enkele dosis	1,03	Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen.
Boceprevir 800 mg driemaal daags, 7 dagen	40 mg, enkele dosis	2,3	Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen. De atorvastatine dosering dient een dagelijkse dosis van 20mg niet te overschrijden bij gelijktijdige toediening met boceprevir.

Ledipasvir + sofosbuvir	Niet bekend	↑ Statines	Interacties met andere HMG-CoA-reductaseremmers en ledipasvir+sofosbuvir kunnen niet worden uitgesloten. Wanneer statines gelijktijdig met ledipasvir+sofosbuvir worden toegediend, moet een verlaagde dosis statines worden overwogen en moet zorgvuldige controle op bijwerkingen van statines worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4).
-------------------------	-------------	------------	---

& Geeft verhouding van behandelingen weer (gelijktijdige toediening met atorvastatine versus alleen atorvastatine).

# Zie rubrieken 4.4 en 4.5 voor klinische significantie.

\* Bevat één of meer bestanddelen die CYP3A4 remmen en kan plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4. Het drinken van één glas pompelmoessap van 240 ml resulteerde ook in een verlaagde AUC van 20,4 % voor de actieve orthohydroxymetabooliet. Grote hoeveelheden pompelmoessap (meer dan 1,2 l per dag gedurende 5 dagen) verhoogden de AUC van atorvastatine 2,5 maal en de AUC van actieve (atorvastatine en metaboliëten) HMG-CoA reductaseremmers 1,3 maal.

\*\* Verhouding gebaseerd op een enkel monster genomen 8-16 uur na de dosis.

Tabel 2: Effect van atorvastatine op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Atorvastatine en doseringsschema	Gelijktijdig toegediend geneesmiddel		
	Geneesmiddel/dosis (mg)	Ratio in AUC <sup>&amp;</sup>	Klinische aanbeveling
80 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen	Digoxine 0,25 mg eenmaal daags, 20 dagen	1,15	Patiënten die digoxine gebruiken dienen adequaat te worden gecontroleerd.
40 mg eenmaal daags gedurende 22 dagen	Orale anticonceptie eenmaal daags, 2 maanden norethisteron 1 mg ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Geen specifieke aanbeveling
80 mg eenmaal daags gedurende 15 dagen	* Fenazon, 600 mg, enkele dosis	1,03	Geen specifieke aanbeveling
10 mg, enkele dosis	Tipranavir 500 mg tweemaal daags/ritonavir 200 mg tweemaal daags, 7 dagen	1,08	Geen specifieke aanbeveling
10 mg, eenmaal daags gedurende 4 dagen	Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags, 14 dagen	0,73	Geen specifieke aanbeveling
10 mg, eenmaal daags gedurende 4 dagen	Fosamprenavir 700 mg tweemaal daags/ritonavir 100 mg tweemaal daags, 14 dagen	0,99	Geen specifieke aanbeveling

& Geeft verhouding van behandelingen weer (gelijktijdige toediening met atorvastatine en alleen atorvastatine).

\* Gelijktijdige toediening van meerdere doses atorvastatine en fenazon leidde tot een gering of niet waarneembaar effect

in de klaring van fenazon.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### *Vruchtbare vrouwen*

Vruchtbare vrouwen dienen adequate anticonceptie maatregelen te treffen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.3).

##### Zwangerschap

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de toepassing van Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz tijdens de zwangerschap.

##### *Atorvastatine*

De veiligheid van atorvastatine bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Bij zwangere vrouwen zijn geen gecontroleerde klinische studies met atorvastatine verricht. Er zijn zeldzame gevallen gemeld van aangeboren afwijkingen na intra-uteriene blootstelling aan HMG-CoA-reductaseremmers. Dierproeven hebben een schadelijk effect op de voortplanting aangetoond (zie rubriek 5.3). Behandeling van de moeder met atorvastatine kan bij de foetus een verlaging geven van de concentratie mevalonaat, dat een precursor is van de cholesterolbiosynthese. Atherosclerose is een chronisch proces; normaliter zal stopzetting van de lipideverlagende geneesmiddelen tijdens de zwangerschap weinig invloed hebben op het langetermijnrisico van primaire hypercholesterolemie.

##### *Ezetimibe*

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van ezetimibe tijdens de zwangerschap. In dierstudies naar het gebruik van ezetimibe als monotherapie zijn geen aanwijzingen gevonden voor directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, embryo-foetale ontwikkeling, geboorte of post-natale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

##### Borstvoeding

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

##### *Atorvastatine*

Het is onbekend of atorvastatine of zijn metabolieten worden uitgescheiden in humane melk. Bij ratten zijn de plasmaconcentraties van atorvastatine en zijn actieve metabolieten vergelijkbaar met die in melk (zie rubriek 5.3).

##### *Ezetimibe*

Onderzoek bij ratten heeft aangetoond dat ezetimibe wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet bekend of ezetimibe wordt uitgescheiden in moedermelk bij de mens.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd met Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz.

In dierproeven had atorvastatine of ezetimibe geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het

vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet er echter rekening mee worden gehouden dat duizeligheid gemeld is.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Getabelleerde lijst met bijwerkingen

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt aangegeven: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie		
		Atorvastatin	Ezetimibe	Ezetimibe + Statin
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis	Vaak	-	-
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Thrombocytopenie	Zelden	Niet bekend*	-
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reacties	Vaak	-	-
	Anafylactische reacties	Zeer zelden	-	-
	Overgevoeligheid, waaronder rash, urticaria, anafylaxie en angioedeem	-	Niet bekend*	-
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	hyperglykemie	Vaak	-	-
	hypoglykemie, gewichtstoename, anorexie	Soms	-	-
	Verminderde eetlust	-	Soms	-
Psychische stoornissen	Nachtmerries, slapeloosheid	Soms	-	-
	Depressie	-	Niet bekend*	-
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak	-	Vaak
	Duizeligheid	Soms	Niet bekend*	-
	Hypo-esthesie, dysgeusie, amnesie	Soms	-	-
	Paresthesie	Soms	Niet bekend*	Soms
	Perifere neuropathie	Zelden	-	-
	Myasthenia gravis	-	Niet bekend*	-
Oogaandoeningen	Wazig zien	Soms	-	-
	Stoornis in het gezichtsvermogen	Zelden	-	-
	Oculaire myastenie	-	Niet bekend*	-
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	Soms	-	-
	Gehoerverlies	Zeer zelden	-	-
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Pharyngolaryngeale pijn; epistaxis	Vaak	-	-
	Hoesten	-	Soms	-

	Dyspneu	-	Niet bekend*	-
Maag- darmstelselaandoeningen	Flatulentie, diarree	Vaak	Vaak	-
	Constipatie	Vaak	Niet bekend*	-
	Misselijkheid, dyspepsie	Vaak	Soms	-
	Braken, oprisping	Soms	-	-
	Pancreatitis	Soms	Niet bekend*	-
	Buikpijn	Soms	Vaak	-
	Gastro-oesofageale refluxziekte	-	Soms	-
	Droge mond, gastritis	-	-	Soms
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis	Soms	Niet bekend*	-
	Cholestase	Zelden	-	-
	Leverfalen	Zeer zelden	-	-
	Cholelithiasis, cholecystitis	-	Niet bekend*	-
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria, huiduitslag, pruritus	Soms	-	Soms
	Alopecia	Soms	-	-
	Angioneurotisch oedeem; bulleuze dermatitis waaronder syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse	Zelden	-	-
	Erythema multiforme	Zelden	Niet bekend*	-
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en bindweefsel- en bindweefsel- en bindweefsel- en bindweefsel- en bindweefsel- en bindweefsel- en bindweefsel- en bindweefsel- en bindweefsel- en bindweefsel- en	Arthralgie, spierspasmen	Vaak	Soms	-
	Joint swelling	Vaak	-	-
	Pijn in extremiteit, rugpijn	Vaak	-	Soms
	Spiervermoeidheid	Soms	-	-
	Spierzwakte	Soms	-	Soms
	Nekpijn	Soms	Soms	-
	Myalgie	Vaak	Niet bekend*	Vaak
	Myositis, tendinopathie, (soms gecompliceerd door ruptuur)	Zelden	-	-
	Immunegemedieerde necrotiserende myopathie	Niet bekend	-	-
	Myopathie/rabdomyo lyse / spierbreuk	Zelden	Niet bekend*	-
	Lupusachtig syndroom	Zeer zelden	-	-
	Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Gynaecomastie	Zeer zelden	-



Bloedvataandoeningen	Opvlieger, hypertensie	-	Soms	-
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Perifeer oedeem	Soms	-	Soms
	Asthenie	Soms	Niet bekend*	Soms
	Borstkaspijn	Soms	Soms	-
	Vermoeidheid	Soms	Vaak	-
	Malaise, pyrexie	Soms	-	-
	Pijn	-	Soms	-
Onderzoeken	Abnormale leverfunctietest, verhoogd CK in het bloed	Vaak	-	-
	Witte bloedcellen in de urine	Soms	-	-
	Verhoogd ALAT en/of ASAT	-	Soms	Vaak
	Verhoogd CK in het bloed, verhoogd gamma-glutamyltransferase, abnormale leverfunctietest	-	Soms	-

\*Post-marketing ervaring (met of zonder statine)

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met sommige statines:

- seksuele disfunctie
- depressie
- uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.4)
- diabetes mellitus: frequentie hangt af van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchter bloedglucose  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis van hypertensie).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou. Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

#### **4.9 Overdosering**

Bij overdosering moeten symptomatische en ondersteunende maatregelen worden genomen. Leverfunctietesten moeten uitgevoerd worden en serumcreatin kinase moet worden gecontroleerd.

#### *Ezetimibe*

In klinisch onderzoek werd toediening van ezetimibe 50 mg/dag aan 15 gezonde proefpersonen tot maximaal 14 dagen, of 40 mg/dag aan 18 patiënten met primaire hypercholesterolemie tot maximaal 56 dagen, over het algemeen goed verdragen. Er zijn enkele gevallen van overdosering gemeld; de meeste

gingen niet met bijwerkingen gepaard. De gemelde bijwerkingen waren niet ernstig. Bij dieren werd na eenmalige orale doses tot 5000 mg/kg ezetimibe bij ratten en muizen en 3000 mg/kg bij honden geen toxiciteit waargenomen.

#### *Atorvastatine*

Vanwege de sterke binding van atorvastatine aan plasma-eiwitten wordt niet verwacht dat hemodialyse de atorvastatineklaring significant zal bevorderen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Lipidemodificerende stoffen, HMG-CoA-reductaseremmers in combinatie met andere lipidemodificerende stoffen, ATC-code: C10BA05.

#### Werkingsmechanisme

Hoog cholesterolgehalte in het bloed komt door intestinale absorptie en endogene cholesterolbiosynthese in het plasma. Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz bevat ezetimibe en atorvastatine, twee lipideverlagende stoffen met complementaire werkingsmechanismen.

#### *Ezetimibe*

Ezetimibe behoort tot een nieuwe klasse van lipidenverlagende verbindingen die selectief de intestinale absorptie van cholesterol en verwante plantensterolen remt. Ezetimibe is oraal actief en heeft een werkingsmechanisme dat verschilt van andere klassen cholesterolverlagende stoffen (bijvoorbeeld statines, galzuurbindende harsen [resines], fibrinezuurderivaten en plantstanolen). Het moleculaire doelwit van ezetimibe is het steroltransporteiwit, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), dat verantwoordelijk is voor de intestinale opname van cholesterol en fytoosterolen.

Ezetimibe lokaliseert zich in de borstelzool van de dunne darm en remt daar de absorptie van cholesterol, waardoor minder cholesterol aan de lever wordt afgegeven; statines verminderen de cholesterolbiosynthese in de lever en samen zorgen deze twee verschillende werkingsmechanismen voor een complementaire cholesterolverlaging. In een 2 weken durende klinische studie bij 18 patiënten met hypercholesterolemie werd de absorptie van cholesterol in de darmen door ezetimibe met 54 % geremd vergeleken met placebo.

In een serie preklinische studies is de selectiviteit van ezetimibe voor remming van de cholesterolabsorptie bepaald. Ezetimibe remde de absorptie van [<sup>14</sup>C]-cholesterol zonder effect op de absorptie van triglyceriden, vetzuren, galzuren, progesteron, ethinylestradiol, of vetoplosbare vitaminen A en D.

#### *Atorvastatine*

Atorvastatine, in contrast, is een selectieve, competitieve remmer van de cholesterolbiosynthese in de lever. Het remt de HMG-CoA-reductase, het snelheidsbeperkende enzym dat verantwoordelijk is voor de omzetting van 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym A naar mevalonaat, een precursor van sterolen, waaronder cholesterol. In de lever worden triglyceriden en cholesterol opgenomen in 'very low-density lipoproteins' (VLDL) en uitgescheiden in het plasma voor transport naar perifere weefsels. 'Low-density lipoprotein' (LDL) wordt gevormd uit VLDL en wordt voornamelijk gekataboliseerd door de receptor met hoge affiniteit voor LDL.

Atorvastatine verlaagt de concentratie plasmacholesterol en serumlipoproteïne door het remmen van cholesterolbiosynthese in de lever en verhoogt het aantal LDL-receptoren op het leverceloppervlak, wat

zorgt voor een verhoogde opname en afbraak van LDL.

Atorvastatine vermindert de LDL-aanmaak en het aantal LDL-deeltjes. Atorvastatine veroorzaakt een sterke en blijvende toename van LDL-receptoractiviteit, gekoppeld aan een gunstige verandering in de kwaliteit van circulerende LDL-deeltjes. Atorvastatine is effectief in het verlagen van het LDL-C bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie, een populatie die gewoonlijk niet reageert op lipideverlagende geneesmiddelen.

In een dosis-respons-studie werd aangetoond dat atorvastatine de concentraties van totaal-C (30 % - 46 %), LDL-C (41 % - 61 %), apolipoproteïne B (34 % - 50 %) en triglyceriden (14 % - 33 %) verlaagt terwijl de concentraties van HDL-C en apolipoproteïne A1, in wisselende mate, stegen. Deze resultaten zijn vergelijkbaar bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie, niet-familiaire vormen van hypercholesterolemie en gemengde hyperlipidemie; waaronder patiënten met niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus.

Het combinatieproduct verlaagt derhalve verhoogd totaal cholesterol (totaal-C), LDL-C, apolipoproteïne B (Apo B), triglyceriden (TG), en niet-hoge-densiteit-lipoproteïne-cholesterol (niet-HDL-C), en verhoogt hoge-densiteit-lipoproteïne-cholesterol (HDL-C) door dubbele remming van cholesterolabsorptie en -synthese.

### Klinische werkzaamheid

#### *Primaire hypercholesterolemie*

In een multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werden in totaal 148 mannen en vrouwen met primaire hypercholesterolemie en coronaire hartziekte (CHD) gerandomiseerd om gedurende 6 weken behandeld te worden met ofwel ezetimibe (EZE) 10 mg + atorvastatine (ATV) 10 mg (EZE + ATV; n=72) of placebo/atorvastatine 10 mg (ATV; n = 76). De primaire werkzaamheidsvariabele was de gemiddelde procentuele verandering in 'Low-density lipoprotein cholesterol' (LDL-C) vanaf de uitgangswaarde tot het eindpunt van de studie. Na 6 weken gaf EZE + ATV een significant grotere gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in LDL-C vergeleken met ATV monotherapie (-50,5% vs. -36,5%;  $p < 0,0001$ ), wat neerkomt op een additionele reductie van 14,1% (95% BI -17,90, -10,19) in LDL-C. Een significant groter deel van de patiënten op EZE + ATV behaalde het nieuwe door Joint British Societies (JBS 2) aanbevolen LDL-C doel van  $<2$  mmol/l (62% vs. 12% met alleen ATV;  $p < 0,0001$ ) en het JBS 2 minimum behandelingsstandaard van  $<3$  mmol/l (93% vs. 79% met alleen ATV). Patiënten die EZE + ATV kregen, hadden 12 keer meer kans om LDL-C-doelen te bereiken (odds ratio 12,1; 95% BI 5,8; 25,1;  $p < 0,0001$ ) vergeleken met patiënten die ATV monotherapie kregen.

In een meta-analyse (Ai, 2018) van combinatietherapie van ezetimibe en atorvastatine en atorvastatine als monotherapie werden 17 onderzoeken met 5.206 deelnemers geanalyseerd. Alle onderzoeken waren gerandomiseerd, met parallelle groepen met een duur van meer dan 4 weken en 9 onderzoeken waren dubbelblind. De patiënten met een LDL-C-spiegel  $>70$  mg/dl (1,81 mmol/L) (met een hoog risico op CHD) of met hypercholesterolemie werden in de onderzoeken opgenomen. Zeventien studies onderzochten de verandering van LDL-C, HDL-C en TC, terwijl 15 studies de TG-veranderingen onderzochten. De vergelijkingen includeerde 4 doses: de combinatietherapie van ezetimibe (10 mg) en atorvastatine (10 mg) (E10 + A10) versus atorvastatine (20 mg) monotherapie (A20); E10 + A10 versus A10; E10 + A20 versus A40; E10 + A40 versus A80. Vergeleken met atorvastatine monotherapie was de algehele werkzaamheid van combinatietherapie van ezetimibe en atorvastatine significant op het verlagen van LDL-C (MD = - 15,38, 95% BI: -16,17 tot - 14,60;  $I^2 = 26,2\%$ , n = 17 onderzoeken), op TC (MD = - 9,51, 95% BI: -10,28 tot - 8,74;  $I^2 = 33,7\%$ , n = 17 onderzoeken) en op TG (MD = -

6,42, 95% BI: -7,78 tot - 5,06;  $I^2 = 0\%$ ,  $n = 15$  onderzoeken). Alsook, de effectiviteit van de combinatie op het verhogen van HDL-C (MD = 0,95, 95% BI: 0,34 tot 1,57;  $I^2 = 0\%$ ,  $n = 17$  onderzoeken) was grotendeels significant.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het is aangetoond dat het combinatieproduct bio-equivalent is aan gelijktijdig toegediende overeenkomende doses ezetimibe en atorvastatine.

### Absorptie

#### *Ezetimibe*

Na orale toediening wordt ezetimibe snel geabsorbeerd en in hoge mate geconjugeerd naar het farmacologisch actieve fenolglucuronide (ezetimibeglucuronide). De gemiddelde maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) treedt binnen 1 tot 2 uur op voor ezetimibeglucuronide en binnen 4 tot 12 uur voor ezetimibe. De absolute biologische beschikbaarheid van ezetimibe kan niet worden vastgesteld omdat de stof vrijwel onoplosbaar is in waterige media die geschikt zijn voor injectie.

Gelijktijdige toediening met voedsel (vetrijke of vetarme maaltijden) had geen effect op de orale biologische beschikbaarheid van ezetimibe toegediend als 10 mg tablet.

#### *Atorvastatine*

Atorvastatine wordt na orale toediening snel geabsorbeerd; de maximale plasmaconcentraties ( $C_{max}$ ) worden binnen 1 tot 2 uur bereikt. De mate van absorptie neemt dosisproportioneel toe. Na orale toediening hebben atorvastatine filmomhulde tabletten een biologische beschikbaarheid van 95 % tot 99 % ten opzichte van een orale oplossing. De absolute biologische beschikbaarheid van atorvastatine is ongeveer 12 % en de systemische beschikbaarheid van HMG-CoA-reductaseremmende activiteit is ongeveer 30 %. De lage systemische beschikbaarheid wordt toegeschreven aan presystemische klaring in de gastro-intestinale mucosa en/of first-passmetabolisme in de lever.

### Distributie

#### *Ezetimibe*

Ezetimibe en ezetimibeglucuronide worden bij mensen voor 99,7 % en respectievelijk 88 tot 92 % aan plasma-eiwitten gebonden.

#### *Atorvastatine*

Het gemiddelde verdelingsvolume van atorvastatine is circa 381 l. Atorvastatine is voor  $\geq 98\%$  gebonden aan plasma-eiwitten.

### Biotransformatie

#### *Ezetimibe*

Ezetimibe wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de dunne darm en de lever via glucuronideconjugatie (een fase II-reactie) gevolgd door uitscheiding in de gal. Bij alle beoordeelde species is minimaal oxidatief metabolisme (een fase I-reactie) waargenomen. Ezetimibe en ezetimibeglucuronide zijn de belangrijkste uit het geneesmiddel gevormde stoffen die in het plasma zijn waargenomen en vertegenwoordigen ongeveer 10 tot 20 % respectievelijk 80 tot 90 % van het totale geneesmiddel in het plasma. Zowel ezetimibe als ezetimibeglucuronide worden langzaam uit het plasma geëlimineerd, met aanwijzingen voor een significante enterohepatische kringloop. De halfwaardetijd van ezetimibe en

ezetimibeglucuronide is ongeveer 22 uur.

#### *Atorvastatine*

Atorvastatine wordt door cytochroom P450 3A4 gemetaboliseerd tot ortho- en paragehydroxyleerde derivaten en diverse bèta-oxidatieproducten. Afgezien van andere routes worden deze producten verder gemetaboliseerd via glucuronidering. *In vitro* is de remming van HMG-CoA-reductase door ortho- en paragehydroxyleerde metabolieten equivalent aan die van atorvastatine. Circa 70 % van de circulerende remmende activiteit voor HMG-CoA-reductase wordt toegeschreven aan actieve metabolieten.

#### Eliminatie

##### *Ezetimibe*

Na orale toediening van <sup>14</sup>C-ezetimibe (20 mg) aan proefpersonen vertegenwoordigde totaal ezetimibe ongeveer 93 % van de totale radioactiviteit in het plasma. Ongeveer 78 % en 11 % van de toegediende radioactiviteit werd in de feces respectievelijk urine teruggevonden gedurende een verzamelperiode van 10 dagen. Na 48 uur was er geen radioactiviteit meer detecteerbaar in het plasma.

#### *Atorvastatine*

Atorvastatine is een substraat van de transporters in de lever, organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3)-transporter. Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Atorvastatine wordt ook gekenmerkt als een substraat van de efflux transporters multi-drug resistance protein 1 (MDR1) en breast cancer resistance protein (BCRP), die de intestinale absorptie en biliaire klaring van atorvastatine kunnen beperken. Atorvastatine wordt voornamelijk uitgescheiden in de gal na hepatisch en/of extrahepatisch metabolisme. Atorvastatine lijkt geen significante enterohepatische kringloop te ondergaan. De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van atorvastatine bij de mens is circa 14 uur. De halfwaardetijd van remmende activiteit voor HMG-CoA-reductase is circa 20 tot 30 uur vanwege de bijdrage van de actieve metabolieten.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz in alle subgroepen van pediatrische patiënten.

##### *Ezetimibe*

De absorptie en het metabolisme van ezetimibe zijn vergelijkbaar tussen kinderen en adolescenten (10 tot 18 jaar) en volwassenen. Op basis van totaal ezetimibe zijn er geen farmacokinetische verschillen tussen adolescenten en volwassenen. Farmacokinetische gegevens in de pediatrische populatie <10 jaar zijn niet beschikbaar.

#### *Atorvastatine*

In een open-label onderzoek van 8 weken werden pediatrische patiënten (leeftijd 6 – 17 jaar) in Tanner stadium 1 (n = 15) en Tanner stadium 2 (n = 24) met heterozygote familiale hypercholesterolemie en een LDL-C uitgangswaarde van  $\geq 4$  mmol/l eenmaal daags behandeld met respectievelijk 5 of 10 mg atorvastatine kauwtabletten of met 10 of 20 mg atorvastatine tabletten. Het lichaamsgewicht was de enige significante co-variabele in het atorvastatine populatie-PK-model. De schijnbare orale klaring van atorvastatine bij pediatrische patiënten bleek vergelijkbaar aan die van volwassenen wanneer allometrisch via lichaamsgewicht geschaald. Consistente verminderingen van LDL-C en TC werden opgemerkt in het bereik van de blootstellingen aan atorvastatine en o-hydroxyatorvastatine.

#### Ouderen

##### *Ezetimibe*

De plasmaconcentraties van totaal ezetimibe zijn ongeveer tweemaal zo hoog bij ouderen ( $\geq 65$  jaar)

als bij jongeren (18 tot 45 jaar). De LDL-C-verlaging en het veiligheidsprofiel zijn voor ouderen en jongeren die met ezetimibe worden behandeld vergelijkbaar.

#### *Atorvastatine*

Plasmaconcentraties van atorvastatine en haar actieve metabolieten zijn bij gezonde oudere personen hoger dan bij jonge volwassenen, terwijl de lipidenregulerende effecten vergelijkbaar zijn met die bij jongere patiëntenpopulaties.

### Leverfunctiestoornis

#### *Ezetimibe*

Na een eenmalige dosis 10 mg ezetimibe was de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 5 tot 6) ongeveer 1,7 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen. Bij onderzoek van 14 dagen met meermalige doses (10 mg/dag) bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 7 tot 9) was de gemiddelde AUC van totaal ezetimibe op dag 1 en dag 14 ongeveer 4 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen. Voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Omdat de effecten van een verhoogde blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met matige of ernstige (Child-Pugh-score > 9) leverinsufficiëntie niet bekend zijn, wordt ezetimibe voor deze patiënten niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### *Atorvastatine*

De plasmaconcentraties van atorvastatine en haar actieve metabolieten zijn aanmerkelijk verhoogd (ongeveer 16-voud voor  $C_{\max}$  en ongeveer 11-voud voor AUC) bij patiënten met chronische alcoholische leverziekte (Child-Pugh B).

### Nierfunctiestoornis

#### *Ezetimibe*

Na een eenmalige dosis 10 mg ezetimibe bij patiënten met ernstig nierlijden ( $n = 8$ ; gemiddelde  $CrCl \leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), was de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe ongeveer 1,5 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen ( $n = 9$ ).

Een andere patiënt in dit onderzoek (na niertransplantatie en die meerdere geneesmiddelen kreeg, waaronder ciclosporine) vertoonde een twaalf maal zo hoge blootstelling aan totaal ezetimibe.

#### *Atorvastatine*

Nierziekte heeft geen invloed op de plasmaconcentraties of lipidenregulerende effecten van atorvastatine en haar actieve metabolieten.

### Geslacht

#### *Ezetimibe*

Bij vrouwen zijn de plasmaconcentraties totaal ezetimibe iets hoger (ongeveer 20 %) dan bij mannen. LDL-C-verlaging en veiligheidsprofiel voor met ezetimibe behandelde mannen en vrouwen zijn vergelijkbaar.

#### *Atorvastatine*

Concentraties van atorvastatine en haar actieve metabolieten verschillen bij vrouwen (ongeveer 20 % hoger voor  $C_{\max}$  en 10 % lager voor AUC) in vergelijking met mannen. Deze verschillen hadden geen klinische significantie en leidden niet tot klinisch significante verschillen in lipidenregulerende effecten tussen mannen en vrouwen.

## SLCO1B1-polymorfisme

### *Atorvastatine*

Bij leveropname van alle HMG-CoA-reductaseremmers, inclusief atorvastatine, speelt de OATP1B1-transporter een rol. Bij patiënten met SLCO1B1-polymorfisme bestaat er een risico op verhoogde blootstelling aan atorvastatine, wat kan leiden tot een verhoogd risico op rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4). Polymorfisme in het gen dat OATP1B1 codeert (SLCO1B1 c.521CC) is in verband gebracht met een 2,4 maal hogere atorvastatineblootstelling (AUC) dan bij personen zonder deze genotypevariant (c.521TT). Bij deze patiënten is ook een genetisch bepaalde belemmerde leveropname van atorvastatine mogelijk. Mogelijke consequenties voor de werkzaamheid zijn onbekend.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### *Ezetimibe*

Bij dierstudies naar de chronische toxiciteit van ezetimibe werd niet vastgesteld dat bepaalde organen gevoelig zouden zijn voor toxische effecten. Bij honden die vier weken lang met ezetimibe ( $\geq 0,03$  mg/kg/dag) werden behandeld, steeg de cholesterolconcentratie in de gal met een factor 2,5 tot 3,5. In een eenjarig onderzoek bij honden die tot 300 mg/kg/dag kregen, werd echter geen verhoogde incidentie van cholelithiasis of andere hepatobiliaire effecten waargenomen. Het belang van deze gegevens voor mensen is niet bekend. Een lithogeen risico in samenhang met therapeutisch gebruik van ezetimibe kan niet worden uitgesloten. Onderzoeken naar carcinogeniteit op de lange termijn met ezetimibe waren negatief. Ezetimibe had geen effect op de vruchtbaarheid van mannetjes- of wijfjesratten en bleek bij ratten of konijnen niet teratogeen te zijn en het had ook geen effect op prenatale of postnatale ontwikkeling. Ezetimibe in meermalige doses van 1000 mg/kg/dag passeerde bij drachtige ratten en konijnen de placentabarrière.

### *Atorvastatine*

Atorvastatine had geen mutageen en clastogeen potentieel in een batterij van 4 *in vitro*-testen en 1 *in vivo*- assay. Atorvastatine bleek niet carcinogeen te zijn bij ratten, maar hoge doses bij muizen (resulterend in 6- 11 maal de AUC<sub>0-24uur</sub> die bij mensen met de hoogste aanbevolen dosering was bereikt) gingen bij mannelijke dieren met hepatocellulaire adenomen en bij vrouwelijke dieren met hepatocellulaire carcinomen gepaard. Er zijn aanwijzingen uit dierexperimentele studies dat HMG-CoA-reductaseremmers de ontwikkeling van embryo's of foetussen kunnen beïnvloeden. Bij ratten, konijnen en honden had atorvastatine geen effect op de vruchtbaarheid en het middel was niet teratogeen. Bij voor het moederdier toxische doses werd echter foetale toxiciteit waargenomen bij ratten en konijnen. Tijdens blootstelling aan hoge doses atorvastatine was de ontwikkeling van de nakomelingen van ratten vertraagd en de postnatale overleving gereduceerd. Bij ratten zijn aanwijzingen gevonden voor overdracht via de placenta. Bij ratten zijn de plasmaconcentraties van atorvastatine vergelijkbaar met die in melk. Het is niet bekend of atorvastatine of haar metabolieten bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden.

### *Ezetimibe en statine gelijktijdig toegediend*

In studies naar gelijktijdige toediening van ezetimibe en statines (inclusief atorvastatine) waren de toxische effecten waargenomen die in welke gewoonlijk met statines worden geassocieerd. Sommige toxische effecten waren meer uitgesproken dan waargenomen tijdens behandeling met statines alleen. Dit wordt toegeschreven aan farmacokinetische en/of farmacodynamische interacties na gelijktijdige toediening. Dergelijke interacties traden niet op in de klinische studies. Myopathieën traden bij ratten alleen op na blootstelling aan doses die verscheidene malen hoger waren dan de therapeutische dosis voor de mens (ongeveer 20 maal het AUC-niveau voor statines en 500 tot 2000 maal het AUC-niveau voor de actieve metabolieten). In een serie *in vivo* en *in vitro*- tests vertoonde ezetimibe samen met statines, geen genotoxisch potentieel. De gelijktijdige toediening van ezetimibe en statines was niet teratogeen bij ratten. Bij drachtige konijnen werd een klein aantal skeletmisvormingen (vergroeiende borst- en staartwervels, verminderd aantal staartwervels)

waargenomen. Gelijktijdige toediening van ezetimibe met lovastatine leidde tot embryoletale effecten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Tabletkern*

Microkristallijne cellulose 101 (E460)  
Mannitol (E421)  
Calciumcarbonaat (E170)  
Natriumcroscarmellose (E468)  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Polysorbaat 80 (E433)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Magnesiumstearaat (E470b)  
Povidon K29/32 (E1201)  
Natriumlaurylsulfaat (E487)

#### *Tabletomhulling*

*Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg - Opadry White OY-L-28900 bestaat uit:*

Lactosemonohydraat  
Hypromellose 2910 (E464)  
Titaniumdioxide (E171)  
Macrogol 4000 (E1521)

*Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/80 mg - DrCoat FCU bestaat uit:*

Hypromellose 2910  
Titaandioxide (E171)  
Talk (E553b)  
Macrogol 400  
Geel ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**



Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg filmomhulde tabletten  
OPA/Al/PVC//Al blisterverpakkingen met 10, 30, 90 en 100 filmomhulde tabletten.  
OPA/Al/PVC//Al geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen met 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten.

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/80 mg filmomhulde tabletten  
OPA/Al/PVC//Al blisterverpakkingen met 10, 30, multipack met 90 (2 packs van 45) en multipack met 100 (2 packs van 50) filmomhulde tabletten.  
OPA/Al/PVC//Al geperforeerd eenheidsdosisblisterverpakkingen van 10 x 1, 30 x 1, multipack met 90 x 1 (2 packs van 45 x 1) en multipack met 100 x 1 (2 packs van 50 x 1) filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/10 mg filmomhulde tabletten: BE592622

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/20 mg filmomhulde tabletten: BE592631

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/40 mg filmomhulde tabletten: BE592640

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/80 mg filmomhulde tabletten: BE592666

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 december 2021

Datum van laatste verlenging:

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van herziening: 04/2023

Datum van goedkeuring: 06/2023