

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/10 mg, filmomhulde tabletten
Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/20 mg, filmomhulde tabletten
Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/40 mg, filmomhulde tabletten
Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/80 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/10 mg, filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 10 mg ezetimibe en 10 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium.trihydraat).

Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/20 mg, filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 10 mg ezetimibe en 20 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium.trihydraat).

Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/40 mg, filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 10 mg ezetimibe en 40 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium.trihydraat).

Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/80 mg, filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 10 mg ezetimibe en 80 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium.trihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet met Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/10 bevat 2,74 mg lactose.

Elke tablet met Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/20 bevat 3,76 mg lactose.

Elke tablet met Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/40 bevat 5,81 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/10 mg, filmomhulde tabletten
Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten, met een diameter van ongeveer 8,1 mm

Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/20 mg, filmomhulde tabletten
Witte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten, met afmetingen van ongeveer 11,6 x 7,1 mm

Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/40 mg, filmomhulde tabletten
Witte, capsulevormige, biconvexe filmomhulde tabletten, met afmetingen van ongeveer 16,1 x 6,1 mm

Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/80 mg, filmomhulde tabletten
Gele, langwerpige ovalen, biconvexe filmomhulde tabletten, met afmetingen van ongeveer 19,1 x 7,6 mm

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van cardiovasculaire voorvallen

Ezetimibe/Atorvastatine EG is geïndiceerd om het risico op cardiovasculaire voorvallen te verlagen (zie rubriek 5.1) bij patiënten met een coronaire hartziekte (CHZ) en een voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom (ACS), al dan niet eerder behandeld met een statine.

Hypercholesterolemie

Ezetimibe/Atorvastatine EG is geïndiceerd als aanvullende therapie voor gebruik naast een dieet bij volwassen patiënten met primaire (heterozygote familiale en niet-familiale) hypercholesterolemie of gemengde hyperlipidemie waar het gebruik van een combinatieproduct aangewezen is bij:

- patiënten die onvoldoende onder controle zijn met een statine alleen
- patiënten die al eerder werden behandeld met een statine en ezetimibe

Homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH)

Ezetimibe/Atorvastatine EG is geïndiceerd als adjuvante therapie bij een dieet voor gebruik bij volwassenen met HoFH. De patiënten kunnen daarnaast nog andere aanvullende behandelingen krijgen (bijv. low-density lipoprotein [LDL]-afereze).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hypercholesterolemie en/of coronaire hartziekte (met voorgeschiedenis van ACS)

De patiënt moet een geschikt lipideverlagend dieet volgen en dit dieet volhouden tijdens de behandeling met Ezetimibe/Atorvastatine EG.

Het doseringsbereik van Ezetimibe/Atorvastatine EG is 10/10 mg/dag tot en met 10/80 mg/dag. De gangbare dosering is 10/10 mg eenmaal daags. Er moet bij instelling van de therapie of aanpassing van de dosering rekening gehouden worden met de concentratie aan low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), het risico op coronaire hartziekte, en de reactie op de huidige cholesterolverlagende therapie bij de patiënt.

De dosering van Ezetimibe/Atorvastatine EG moet op individuele basis worden vastgesteld, afgaande op de bekende werkzaamheid van de verschillende sterktes van Ezetimibe/Atorvastatine EG (zie rubriek 5.1, tabel 4) en de reactie op de huidige cholesterolverlagende therapie. De dosis moet aangepast worden met tussenpozen van 4 weken of langer.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

De dosis van Ezetimibe/Atorvastatine EG bij patiënten met homozygote FH is 10/10 tot 10/80 mg per dag.

Ezetimibe/Atorvastatine EG kan worden gebruikt als aanvulling op andere lipideverlagende behandelingen (zoals LDL afereze) bij deze patiënten of als zulke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

Ezetimibe/Atorvastatine EG moet ofwel ≥ 2 uur vóór of ≥ 4 uur na toediening van een galzuurbindend middel worden ingenomen.

Bij patiënten die gelijktijdig met Ezetimibe/Atorvastatine EG ook nog antivirale stoffen gebruiken tegen hepatitis C zoals elbasvir/grazoprevir, mag de dosis van Ezetimibe/Atorvastatine EG niet hoger zijn dan 10/20 mg/dag (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Ouderen

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

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Ezetimibe/Atorvastatine EG bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Ezetimibe/Atorvastatine EG is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leveraandoening (zie rubriek 4.3).

Nieraandoeningen

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

5.2).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Ezetimibe/Atorvastatine EG is voor orale toediening. De tablet moet doorgeslikt worden met een voldoende hoeveelheid vloeistof (bv. één glas water).

Dit kan als eenmalige dosis op elk moment van de dag met of zonder voedsel gebeuren.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

De behandeling met ezetimibe/atorvastatine 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/atorvastatine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte of onverklaarde aanhoudende verhogingen van serumtransaminasen die 3 keer de bovenste waarde van het normale bereik (ULN) overschrijden.

Ezetimibe/atorvastatine is gecontra-indiceerd 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 inhouden.

Ezetimibe/Atorvastatine EG bevat atorvastatine. Atorvastatine kan net als andere HMG-CoA-reductaseremmers in zeldzame gevallen de skeletspieren beïnvloeden en myalgie, myositis en myopathie veroorzaken, die kunnen evolueren naar rabdomyolyse, een potentieel levensbedreigende aandoening gekenmerkt door een sterke stijging in creatinekinaseconcentraties (CK) (> 10 keer ULN), myoglobinemie en myoglobinurie die kan leiden tot nierfalen.

Vóór de behandeling

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van ezetimibe/atorvastatine aan patiënten met voorbestemmende factoren voor rabdomyolyse. In de volgende gevallen moet de waarde voor CK vóór instelling van de behandeling worden gemeten:

- nierfalen
- hypothyreoïdie
- persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen
- voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraten
- eerdere voorgeschiedenis van leveraandoening en/of als aanzienlijke hoeveelheden alcohol worden gebruikt
- bij ouderen (> 70 jaar) moet de noodzaak van een dergelijke meting afgewogen worden naar gelang van de aanwezigheid van andere voorbestemmende 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 deze gevallen moet het risico van de behandeling afgewogen worden tegen het mogelijke voordeel, en klinische opvolging is aanbevolen.

Als de CK-spiegel bij de baseline-meting significant is verhoogd ($> 5 \times \text{ULN}$), mag de behandeling niet worden ingesteld.

Meting van het creatinekinase

De creatinekinasespiegel (CK) mag niet worden gemeten na zware lichamelijke inspanning of in de aanwezigheid van een andere plausibele oorzaak van de CK-verhoging, omdat de waarde dan moeilijk te interpreteren is. Als de CK-spiegel significant hoog is in het begin ($> 5 \times \text{ULN}$), moeten de concentraties binnen 5 tot 7 dagen opnieuw gemeten worden om de resultaten te bevestigen.

Tijdens de behandeling

- De 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 de spieren aanhouden na stopzetten van ezetimibe/atorvastatine.
- Als zulke symptomen optreden tijdens de behandeling met ezetimibe/atorvastatine, moet de CK-spiegel gemeten worden. Als deze veel te hoog is ($> 5 \times \text{ULN}$) moet de behandeling gestaakt worden.
- Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, zelfs als de CK-spiegel verhoogd is tot $\leq 5 \times \text{ULN}$, moet stopzetting van de behandeling worden overwogen.
- Als de symptomen verdwijnen en de CK-spiegel normaliseert, kan hernieuwde toediening van ezetimibe/atorvastatine of instelling van een ander statinebevattend product in de laagste dosis worden overwogen, met zorgvuldige controle.
- Behandeling met ezetimibe/atorvastatine moet worden stopgezet indien de CK-spiegel klinisch significant verhoogd is ($> 10 \times \text{ULN}$), of als rabdomyolyse is geconstateerd of vermoed wordt.
- Er zijn zeer zelden meldingen geweest van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) tijdens of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door persisterende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatin kinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling.

Gelijktijdige behandeling met andere producten

Door de aanwezigheid van atorvastatine in Ezetimibe/Atorvastatine EG is de kans op rabdomyolyse verhoogd wanneer Ezetimibe/Atorvastatine EG gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van atorvastatine kunnen verhogen, zoals krachtige CYP3A4-remmers of remmers van transporteiwitten (zoals ciclosporine, telitromycine, claritromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir en hiv-proteaseremmers waaronder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, 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, ledipasvir/sofosbuvir), erytromycine of niacine. Indien mogelijk moeten alternatieve behandelingen (zonder interactie) worden overwogen in plaats van deze geneesmiddelen (zie rubriek 4.8).

In gevallen waar gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met ezetimibe/atorvastatine noodzakelijk is, moeten de voordelen en de risico's van een gelijktijdige behandeling nauwlettend worden afgewogen. Als patiënten geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentratie van atorvastatine verhogen, is een lagere maximumdosis van ezetimibe/atorvastatine aanbevolen. Bovendien moet bij krachtige CYP3A4-remmers een lager startdosering van ezetimibe/atorvastatine overwogen worden en is de gepaste klinische opvolging van deze patiënten aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Atorvastatine mag niet gelijktijdig worden toegediend met systemische middelen die fusidinezuur bevatten 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 rabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die fusidinezuur samen met statines kregen (zie rubriek 4.5). De patiënten moeten het advies krijgen om onmiddellijk een arts te

raadplegen als ze symptomen gewaarworden van spierverzwakking, pijn of gevoeligheid.

De 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 behandeling van ernstige ontstekingen, moet de noodzaak van gelijktijdige toediening van ezetimibe/atorvastatine en fusidinezuur alleen per geval en onder streng medisch toezicht worden overwogen.

Daptomycine

Gevallen 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/atorvastatine moet worden overwogen bij patiënten die daptomycine gebruiken, tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening opwegen tegen het risico. Raadpleeg de voorschrijfinformatie over daptomycine voor meer informatie over deze mogelijke interactie met HMG-CoA-reductaseremmers (dus atorvastatine en ezetimibe/atorvastatine) en voor verdere richtlijnen bij de opvolging (zie rubriek 4.5).

Myasthenia gravis en oculaire myasthenie

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/Atorvastatine EG moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer hetzelfde of een ander statine (opnieuw) werd toegediend.

Leverenzymen

In gecontroleerde onderzoeken naar gelijktijdige toediening bij patiënten die ezetimibe met atorvastatine kregen, zijn opeenvolgende verhogingen van de transaminasewaarden (≥ 3 x de bovenste waarde van het normale bereik [ULN]) waargenomen (zie rubriek 4.8).

Leverfunctietests moeten uitgevoerd worden vóór het begin van de behandeling en daarna nog regelmatig. Bij patiënten die tekenen of symptomen krijgen die wijzen op leverletsel moeten leverfunctietests uitgevoerd worden. Patiënten bij wie de transaminaseconcentratie stijgt, moeten onder toezicht gehouden worden tot de afwijking verdwijnt. Als de transaminasespiegels stijgen tot een niveau van 3 x ULN en aanhouden, wordt dosisverlaging of stopzetting van de behandeling met ezetimibe/atorvastatine aanbevolen.

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van ezetimibe/atorvastatine aan 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/atorvastatine 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/atorvastatine met fibraten niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Ciclosporine

Voorzichtigheid is geboden wanneer ezetimibe/atorvastatine wordt ingesteld in de aanwezigheid van ciclosporine. De ciclosporineconcentraties moeten gecontroleerd worden bij patiënten die ezetimibe/atorvastatine en ciclosporine innemen (zie rubriek 4.5).

Anticoagulantia

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

Preventie van beroerte door een agressieve reductie in cholesterolspiegel (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)

In een achterafanalyse van beroertesubtypes bij patiënten zonder coronaire hartziekte (CHD) die recent een beroerte of voorbijgaande ischemische aanval (TIA) hadden meegemaakt, was er een hogere incidentie van hemorrhagische beroerte bij patiënten die begonnen met atorvastatine 80 mg ten opzichte van placebo. Het verhoogde risico werd vooral waargenomen bij patiënten die vóór de opname in het onderzoek al een hemorrhagische beroerte of lacunair infarct hadden gehad. Bij patiënten die eerder een hemorrhagische 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 longaandoening

Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longaandoening werden gemeld met sommige statines, vooral bij langdurige therapie (zie rubriek 4.8). De symptomen kunnen dyspneu, niet-productieve hoest en achteruitgang van de algemene gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts) omvatten. Als vermoed wordt dat de patiënt een interstitiële longaandoening heeft, moet de statinetherapie gestopt worden.

Diabetes mellitus

Er zijn aanwijzingen dat statines als klasse de suikerspiegel verhogen en zo bij sommige patiënten met een hoog risico op suikerziekte hyperglykemie kunnen produceren die een formele diabetesverzorging vereist.

Dit risico wordt echter gecompenseerd door de verlaging in vasculair risico dankzij statines en mag daarom geen reden zijn om de statinebehandeling stop te zetten. Risicopatiënten (nuchtere glucosespiegel 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceridenspiegel, hypertensie) moeten zowel klinisch als biochemisch gevolgd worden volgens de nationale richtlijnen.

Hulpstoffen:

Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg en 10 mg/40 filmomhulde tabletten bevat lactose.

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Ezetimibe/Atorvastatine EG bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, het is dus in essentie "natrium-vrij".

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er kunnen meerdere mechanismen bijdragen aan mogelijke interacties met HMG CoA-reductaseremmers. Geneesmiddelen of kruidenmiddelen die bepaalde enzymen (bijvoorbeeld CYP3A4) en/of transporterroutes (bijvoorbeeld OATP1B) remmen, kunnen de plasmaconcentratie 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 veranderingen in enzymen en transporters en mogelijke aanpassingen van dosis en doseringsschema.

Farmacodynamische interacties

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 is ook gekenmerkt als een substraat van multi-drug resistance protein 1 (MDR1) en breast cancer resistance protein (BCRP), die de intestinale absorptie en biliare klaring van atorvastatine kunnen beperken (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die CYP3A4 of transportproteïnen remmen, kan de plasmaconcentratie van atorvastatine verhogen en houdt een hoger risico op myopathie in. Het risico kan ook stijgen door gelijktijdige toediening van ezetimibe/atorvastatine met andere farmaca die myopathie kunnen induceren, zoals fibrinezuurderivaten en ezetimibe (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Ezetimibe/atorvastatine

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

Effecten van andere geneesmiddelen op ezetimibe/atorvastatine

Ezetimibe

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

Colestyramine: Gelijktijdige toediening met colestyramine verkleinde de gemiddelde oppervlakte onder de curve (AUC) van totaal ezetimibe (ezetimibe + ezetimibeglucuronide) met ongeveer 55%. De versterkte verlaging van de LDL-C-waarden door toevoeging van ezetimibe/atorvastatine aan colestyramine 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, vergrootte een eenmalige dosis van 10 mg ezetimibe het gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe met een factor 3,4 (bereik 2,3 – 7,9) ten opzichte van een gezonde controlepopulatie uit een ander onderzoek die alleen ezetimibe kreeg (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 als 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 van 100 mg ciclosporine op dag 7 tot een gemiddelde toename met 15% van het AUC van ciclosporine (bereik 10% afname tot 51% toename) versus een eenmalige dosis van 100 mg ciclosporine 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/atorvastatine wordt ingesteld in de aanwezigheid van ciclosporine. De ciclosporineconcentraties moeten gecontroleerd worden bij patiënten die ezetimibe/atorvastatine en ciclosporine innemen (zie rubriek 4.4.).

Fibraten: Gelijktijdige toediening van fenofibraat of gemfibrozil verhoogde de concentratie van totaal ezetimibe met ongeveer een factor 1,5 respectievelijk 1,7. Hoewel deze verhogingen niet klinisch significant geacht worden, wordt gelijktijdige toediening van ezetimibe/atorvastatine met fibraten niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Atorvastatine

CYP3A4-remmers: Krachtige CYP3A4-remmers bleken de concentratie van atorvastatine aanzienlijk te verhogen (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 (bv. elbasvir/grazoprevir) en hiv-proteaseremmers zoals ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, enz.) dient waar mogelijk te worden vermeden. In gevallen waar gelijktijdige

toediening van deze geneesmiddelen met ezetimibe/atorvastatine niet vermeden kan worden, moet overwogen worden om te starten met lagere start- en maximale doses ezetimibe/atorvastatine en de geschikte klinische opvolging van de patiënt is aanbevolen (zie tabel 1).

Matige CYP3A4-remmers (zoals erytromycine, diltiazem, verapamil en fluconazol) kunnen de plasmaconcentraties van atorvastatine verhogen (zie tabel 1). Er werd een hoger risico op myopathie waargenomen met erythromycine in combinatie met statines. Interactiestudies die de effecten evalueren van amiodaron of verapamil op atorvastatine werden niet verricht. Zowel amiodaron als verapamil blijken de activiteit van CYP3A4 te inhiberen en gelijktijdige toediening met ezetimibe/atorvastatine kan de blootstelling aan atorvastatine verhogen. Daarom moet een lagere maximumdosis van ezetimibe/atorvastatine overwogen worden en is geschikte klinische opvolging van de patiënt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van matige CYP3A4-remmers. Gepast klinisch toezicht is aanbevolen na het begin van de behandeling of na een dosisaanpassing van de remmer.

Remmers van Breast Cancer Resistant Protein (BCRP): Gelijktijdige toediening van producten die BCRP remmen (zoals elbasvir en grazoprevir) kunnen leiden tot toegenomen plasmaconcentraties van atorvastatine en een hoger 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 1,9 keer hogere plasmaconcentraties van atorvastatine (zie tabel 1); daarom mag de dosis ezetimibe/atorvastatine niet hoger zijn dan 10/20 mg per dag bij patiënten die gelijktijdig middelen krijgen die elbasvir of grazoprevir bevatten (zie rubrieken 4.2 en 4.4)

Inductoren van cytochroom P450 3A4: Gelijktijdige toediening van atorvastatine en 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 3A4 en remming van opname in de levercel via transporteiwit OATP1B1) wordt exact gelijktijdige toediening van ezetimibe/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 van atorvastatine in hepatocyten is echter onbekend en als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op werkzaamheid.

Remmers van transporteiwitten: Remmers van transporteiwitten (bv. ciclosporine) kunnen de systemische blootstelling aan atorvastatine versterken. (zie tabel 1). Het effect van de remming van opnametransporters op de concentratie van atorvastatine in hepatocyten is onbekend. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, worden een dosisverlaging van ezetimibe/atorvastatine en klinische controle op de werkzaamheid aanbevolen (zie tabel 1).

Gemfibrozil/fibrinezuurderivaten: Het gebruik van fibraten alleen gaat soms gepaard met effecten op de spieren, ook rabdomyolyse. Het risico op deze effecten 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 effecten kan daarom toenemen bij gelijktijdig gebruik van ezetimibe en atorvastatine. Een geschikte klinische opvolging van deze patiënten is aanbevolen.

Colestipol: De plasmaconcentraties van atorvastatine en haar actieve metaboliëten zijn aanmerkelijk verlaagd (ongeveer 25%) wanneer colestipol samen werd toegediend met atorvastatine. De effecten op de lipiden 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 meldingen van rabdomyolyse (ook 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 rhabdomyolyse kan verhoogd zijn door gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers met daptomycine. Tijdelijk stoppen met ezetimibe/atorvastatine moet worden overwogen bij patiënten die daptomycine gebruiken, tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening opwegen tegen het risico (zie rubriek 4.4).

Boceprevir: Blootstelling aan atorvastatine werd verhoogd bij toediening met boceprevir. Indien gelijktijdige toediening met ezetimibe/atorvastatine is vereist, moet overwogen worden om met de laagst mogelijke dosis van ezetimibe/atorvastatine 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/atorvastatine gebruiken, mag de dagelijkse dosis van 10/20 mg ezetimibe/atorvastatine niet overschreden worden in geval van gelijktijdige toediening met boceprevir.

Effecten van ezetimibe/atorvastatine op de farmacokinetiek van andere farmaca

Ezetimibe

In preklinisch onderzoek werd aangetoond dat ezetimibe de cytochroom P450-enzymen die geneesmiddelen metaboliseren niet induceert. Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties waargenomen tussen ezetimibe en geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze gemetaboliseerd worden door cytochroom-P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 en 3A4 of N-acetyltransferase.

Anticoagulantia: Gelijktijdige toediening van ezetimibe (10 mg eenmaal daags) 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/atorvastatine aan warfarine, een ander cumarine-anticoagulans, of fluindion wordt toegevoegd, moet het International Normalised Ratio (INR) adequaat worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Atorvastatine

Digoxine: Als meervoudige doses digoxine en 10 mg atorvastatine gelijktijdig werden toegediend, steeg de evenwichtsconcentratie van digoxine licht. Patiënten die digoxine gebruiken, moeten onder de gepaste observatie gehouden worden.

Orale contraceptiva: Gelijktijdige toediening van atorvastatine met een oraal contraceptivum leidde tot toename van de plasmaconcentraties van norethisteron en ethinyloestradiol.

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 de toediening, wat binnen 15 dagen tijdens de atorvastatinebehandeling weer normaliseerde.

Hoewel slechts zeer zeldzame gevallen van klinisch significante anticoagulatie-interacties werden gemeld, moet de protrombinetijd bepaald worden vóór de aanvang met ezetimibe/atorvastatine bij patiënten die cumarine-anticoagulantia gebruiken en vaak genoeg tijdens de beginfase van de behandeling om er zeker van te kunnen zijn dat de protrombinetijd niet te sterk verandert. Als er eenmaal een stabiele prothrombinetijd werd vastgesteld, kunnen de prothrombinetijden gevolgd worden volgens de tijdsintervallen die normaal aanbevolen worden voor patiënten op cumarine. Als de

ezetimibe/atorvastatinedosis veranderd of de behandeling beëindigd wordt, moet dezelfde procedure herhaald worden. De atorvastatinetherapie werd niet geassocieerd 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 geneesmiddel en doseringsschema	Atorvastatine		Ezetimibe/atorvastatine
	Dosis (mg)	Verandering in AUC &	Klinische aanbeveling #
Tipranavir 500 mg b.i.d./ ritonavir 200 mg b.i.d., 8 dagen (dagen 14 tot 21)	40 mg op dag 1, 10 mg op dag 20	↑ 9,4 maal	In gevallen waar gelijktijdige toediening met ezetimibe/atorvastatine nodig is, niet meer toedienen dan 10/10 mg ezetimibe/atorvastatine per dag. Klinische opvolging van deze patiënten is aanbevolen.
Ciclosporine 5,2 mg/kg/dag, stabiele dosis	10 mg m.i.d. gedurende 28 dagen	↑ 8,7 maal	
Lopinavir 400 mg b.i.d./ ritonavir 100 mg b.i.d., 14 dagen	20 mg m.i.d. gedurende 4 dagen	↑ 5,9 maal	Als gelijktijdige toediening met ezetimibe/atorvastatine vereist is, zijn lagere onderhoudsdoses ezetimibe/atorvastatine aanbevolen. Bij ezetimibe/atorvastatinedoses boven 10/20 mg is klinische opvolging voor deze patiënten aanbevolen.
Clarithromycine 500 mg b.i.d., 9 dagen	80 mg m.i.d. gedurende 8 dagen	↑ 4,4 maal	
Saquinavir 400 mg b.i.d./ ritonavir 300 mg b.i.d. van dagen 5-7, verhoogd tot 400 mg b.i.d. op dag 8, dagen 5-18, 30 min na toediening van atorvastatine	40 mg m.i.d. gedurende 4 dagen	↑ 3,9 maal	Als gelijktijdige toediening met ezetimibe/atorvastatine vereist is, zijn lagere onderhoudsdoses ezetimibe/atorvastatine aanbevolen. Bij ezetimibe/atorvastatinedoses boven 10/40 mg is klinische opvolging voor deze patiënten aanbevolen.
Darunavir 300 mg b.i.d./ ritonavir 100 mg b.i.d., 9 dagen	10 mg m.i.d. gedurende 4 dagen	↑ 3,3 maal	
Itraconazol 200 mg m.i.d., 4 dagen	40 mg SD	↑ 3,3 maal	
Fosamprenavir 700 mg b.i.d./ ritonavir 100 mg b.i.d., 14 dagen	10 mg m.i.d. gedurende 4 dagen	↑ 2,5 maal	
Fosamprenavir 1.400 mg b.i.d., 14 dagen	10 mg m.i.d. gedurende 4 dagen	↑ 2,3 maal	
Nelfinavir 1.250 mg b.i.d., 14 dagen	10 mg m.i.d. gedurende 28 dagen	↑ 1,7 maal ^	Geen speciale aanbeveling.
Pompelmoessap, 240 ml m.i.d. *	40 mg, SD	↑ 37%	Gelijktijdige inname van grote hoeveelheden pompelmoessap en ezetimibe/atorvastatine is niet aanbevolen.
Diltiazem 240 mg m.i.d., 28 dagen	40 mg, SD	↑ 51%	Na het begin van de behandeling of na dosisaanpassingen van diltiazem, is een geschikte klinische opvolging van deze patiënten aanbevolen.
Erythromycine 500 mg q.i.d., 7 dagen	10 mg, SD	↑ 33% ^	Een lagere maximumdosis en klinische opvolging van deze patiënten is aanbevolen.
Amlodipine 10 mg, eenmalige dosis	80 mg, SD	↑ 18%	Geen speciale aanbeveling.
Cimetidine 300 mg q.i.d., 2 weken	10 mg m.i.d. gedurende 4 weken	↓ minder dan 1% ^	Geen speciale aanbeveling.
Antacidesuspensie van magnesium en aluminiumhydroxiden, 30 ml q.i.d., 2 weken	10 mg m.i.d. gedurende 4 weken	↓ 35% ^	Geen speciale aanbeveling.
Efavirenz 600 mg m.i.d., 14 dagen	10 mg voor 3 dagen	↓ 41%	Geen speciale aanbeveling.
Rifampine 600 mg m.i.d., 7 dagen (samen toegediend)	40 mg, SD	↑ 30%	Als gelijktijdige toediening niet vermeden kan worden, is toediening

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en doseringsschema	Atorvastatine		Ezetimibe/atorvastatine
	Dosis (mg)	Verandering in AUC &	Klinische aanbeveling #
Rifampicine 600 mg m.i.d., 5 dagen (gescheiden toediening)	40 mg, SD	↓ 80%	van ezetimibe/atorvastatine met rifampicine op hetzelfde moment aanbevolen, met klinische opvolging.
Gemfibrozil 600 mg b.i.d., 7 dagen	40 mg, SD	↑ 35%	Niet aanbevolen.
Fenofibraat 160 mg m.i.d., 7 dagen	40 mg, SD	↑ 3%	Niet aanbevolen.
Boceprevir 800 mg t.i.d., 7 dagen	40 mg, SD	↑ 2,3 maal	Een lagere startdosis en klinische opvolging van deze patiënten is aanbevolen. De dosering van ezetimibe/atorvastatine dient een dagelijkse dosis van 10/20 mg niet te overschrijden bij gelijktijdige toediening met boceprevir.
Elbasvir 50 mg m.i.d. / Grazoprevir 200 mg m.i.d., 13 dagen	10 mg, SD	↑ 1,94 maal	De dosis van ezetimibe/atorvastatine mag niet hoger zijn dan een dagdosis van 10/20 mg tijdens gelijktijdige toediening met producten die elbasvir of grazoprevir bevatten.
Glecaprevir 400 mg m.i.d. / Pibrentasvir 120 mg m.i.d., 7 dagen	10 mg m.i.d. gedurende 7 dagen	↑ 8,3 maal	Gelijktijdige toediening met producten die glecaprevir of pibrentasvir bevatten, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

& Gegevens die zijn vermeld als x-voudige verandering geven een eenvoudige verhouding weer tussen gelijktijdige toediening en alleen atorvastatine (d.w.z. 1 maal = geen verandering). Gegevens stellen een procentueel verschil voor ten opzichte van atorvastatine alleen (dus 0% = geen verandering).

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. Inname van één glas van 240 ml pompelmoessap verkleinde de AUC ook met 20,4% voor de actieve orthohydroxymetaboliët. Grote hoeveelheden pompelmoessap (meer dan 1,2 l per dag gedurende 5 dagen) vergrootten het AUC van atorvastatine 2,5 maal en het AUC van werkzame (atorvastatine en metaboliëten).

^ Totaal equivalente activiteit van atorvastatine.

Toename is aangegeven als “↑”, afname als “↓”

m.i.d. = eenmaal daags; SD = eenmalige dosis; b.i.d. = tweemaal daags; t.i.d. = driemaal daags; q.i.d. = viermaal daags.

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

Atorvastatine en toedieningsschema	Gelijktijdig toegediend geneesmiddel		Ezetimibe/atorvastatine
	Geneesmiddel/dosis (mg)	Verandering in AUC &	Klinische aanbeveling
80 mg m.i.d. gedurende 10 dagen	Digoxine 0,25 mg m.i.d., 20 dagen	↑ 15%	Patiënten die digoxine gebruiken, moeten onder de gepaste observatie gehouden worden.
40 mg m.i.d. gedurende 22 dagen	Oraal contraceptivum m.i.d., 2 maanden • norethisteron 1 mg • ethinyloestradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Geen speciale aanbeveling.
80 mg m.i.d. gedurende 15 dagen	* Fenazon, 600 mg SD	↑ 3%	Geen speciale aanbeveling.
10 mg m.i.d. voor 4 dagen	Fosamprenavir 1.400 mg b.i.d., 14 dagen	↓ 27%	Geen speciale aanbeveling.

& Gegevens stellen een procentueel verschil voor ten opzichte van atorvastatine alleen (dus 0% = geen verandering).

* Gelijktijdige toediening van meervoudige doses atorvastatine en fenazon vertoonden weinig of geen detecteerbaar effect in de klaring van fenazon.

Toename is aangegeven als “↑”, afname als “↓”

m.i.d. = eenmaal daags; SD = eenmalige dosis; b.i.d. = tweemaal daags.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen

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

Zwangerschap

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/atorvastatine

Ezetimibe/atorvastatine is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van ezetimibe/atorvastatine tijdens de zwangerschap.

Ezetimibe/atorvastatine mag niet gebruikt worden door vrouwen die zwanger zijn, zwanger proberen te worden of vermoeden dat ze zwanger zijn. De behandeling met ezetimibe/atorvastatine moet gedurende de zwangerschap worden uitgesteld of tot het is vastgesteld dat de vrouw niet zwanger is (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van ezetimibe en atorvastatine aan drachtige ratten in de groep met hoog gedoseerd ezetimibe/atorvastatine toonde een aan het geteste geneesmiddel gerelateerde toename aan in skeletvariatie (‘verminderde ossificatie van de sternebrae’). Dit houdt mogelijk verband met de waargenomen afname in lichaamsgewicht van foetussen. Bij drachtige konijnen is een lage incidentie van skeletafwijkingen waargenomen (vergroeiende sternebrae, vergroeiende caudale wervels en asymmetrische sternebrae-variatie).

Atorvastatine

De veiligheid bij zwangere vrouwen werd nog niet bepaald. Er werden geen gecontroleerde klinische onderzoeken uitgevoerd met atorvastatine bij zwangere vrouwen. Er zijn zeldzame meldingen van congenitale afwijkingen na intra-uteriene blootstelling aan HMG-CoA-reductaseremmers.

Experimenteel onderzoek bij dieren heeft reproductietoxiciteit uitgewezen (zie rubriek 5.3).

Behandeling van de moeder met atorvastatine kan bij de foetus de concentratie van mevalonaat verlagen, een precursor van de cholesterolbiosynthese.

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 postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Ezetimibe/atorvastatine is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding.

Als gevolg van de kans op ernstige bijwerkingen, mogen vrouwen die ezetimibe/atorvastatine gebruiken hun zuigelingen geen borstvoeding geven. In onderzoek bij ratten bleek dat ezetimibe in de moedermelk werd uitgescheiden. Bij ratten zijn de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten vergelijkbaar met die in de moedermelk. Het is niet bekend of de werkzame stoffen van ezetimibe/atorvastatine bij mensen in de moedermelk worden uitgescheiden (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd met ezetimibe/atorvastatine.

Atorvastatine

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

Ezetimibe

Ezetimibe had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten.

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

Ezetimibe/atorvastatine 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

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ezetimibe/atorvastatine (of gelijktijdige toediening van ezetimibe en atorvastatine equivalent aan ezetimibe/atorvastatine) is in 7 klinische onderzoeken beoordeeld op veiligheid bij meer dan 2.400 patiënten.

Tabel met lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen die in klinische onderzoeken met ezetimibe/atorvastatine (of gelijktijdige toediening van ezetimibe en atorvastatine zoals in ezetimibe/atorvastatine), ezetimibe of atorvastatine zijn waargenomen, of na het in de handel brengen van ezetimibe/atorvastatine, ezetimibe of atorvastatine zijn gemeld, zijn opgenomen in tabel 3. Deze bijwerkingen worden weergegeven op systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3
Ongewenste voorvallen

Systeem/orgaanklassen Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	Griep.
Niet bekend	Nasofaryngitis.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Niet bekend	Trombocytopenie.
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend	Overgevoeligheid, inclusief anafylaxie, angio-oedeem, uitslag en netelroos.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Niet bekend	Verminderde eetlust, anorexie, hyperglykemie, hypoglykemie.
Psychische stoornissen	
Soms	Depressie, slapeloosheid, slaapstoornissen.
Niet bekend	Nachtmerries.
Zenuwstelselaandoeningen	
Soms	Duizeligheid, dysgeusie, hoofdpijn, paresthesie.

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking
Frequentie	
Niet bekend	Hypo-esthesie, amnesie, perifere neuropathie, myasthenia gravis.
Oogaandoeningen	
Niet bekend	Troebel zicht, visusstoornissen, oculaire myasthenie.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Niet bekend	Oorsuizen, gehoorverlies.
Hartaandoeningen	
Soms	Sinusbradycardie.
Bloedvataandoeningen	
Soms	Opvliegers.
Niet bekend	Hypertensie.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Dyspneu.
Niet bekend	Hoesten, faryngolaryngeale pijn, epistaxis.
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	Diarree.
Soms	Abdominaal ongemak, abdominale distensie, buikpijn, pijn in de onderbuik, pijn in de bovenbuik, constipatie, dyspepsie, winderigheid, frequente stoelgang, gastritis, misselijkheid, maagongemak.
Niet bekend	Pancreatitis, gastro-oesofageale refluxaandoening, oprispingen, braken, droge mond.
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Hepatitis, cholelithiase, cholecystitis, cholestasis, fataal en niet-fataal leverfalen.
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Acne, netelroos.
Niet bekend	Alopecia, huiduitslag, jeuk, erythema multiforme, angio-oedeem, bulleuze dermatitis inclusief erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom en syndroom van Lyell.
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
Vaak	Myalgie.
Soms	Gewrichtspijn, rugpijn, spiervermoeidheid, spierspasmen, spierzwakte, pijn in extremiteiten.
Niet bekend	Myopathie/rabdomyolyse, spierruptuur, tendinopathie (soms gecompliceerd door ruptuur), nekpijn, gewrichtszwelling, myositis, lupusachtig syndroom, immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4).
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Niet bekend	Gynaecomastie.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms	Asthenie/vermoeidheid, malaise, oedeem.
Niet bekend	Pijn in de borstkas, pijn, perifeer oedeem, koorts.
Onderzoeken	
Soms	Verhoogde waarden voor ALAT en/of ASAT, alkalisch fosfatase, bloedcreatin kinase (CK), gamma-glutamyltransferase of leverenzymen, abnormale leverfunctietests, gewichtstoename.
Niet bekend	Witte bloedcellen in urine positief.

In gecontroleerde klinische experimenten was er een incidentie van 0,6% voor klinisch significante verhoogde waarden in serumtransaminasen (ALAT en/of ASAT $\geq 3 \times$ ULN, opeenvolgend) bij patiënten behandeld met ezetimibe/atorvastatine. Deze stijgingen waren over het algemeen asymptomatisch, niet geassocieerd met cholestasis, en keerden terug tot de beginwaarden, spontaan of na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

De volgende bijwerkingen werden ook gemeld met sommige statines:

- seksuele dysfunctie
- uitzonderlijke gevallen van interstitiële longaandoening, vooral bij langdurig gebruik (zie rubriek 4.4)
- diabetes mellitus: de frequentie hangt af van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere suikerspiegel $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², stijging in 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:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten-www.fagg.be
-Afdeling Vigilantie - Website: www.eenbijwerkingmelden.be- e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Ezetimibe/atorvastatine

Bij overdosering moeten symptomatische en ondersteunende maatregelen worden genomen.

Leverfunctietesten moeten uitgevoerd worden en serumcreatinenkinase 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 hyperlipidemie 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 5.000 mg/kg ezetimibe bij ratten en muizen en 3.000 mg/kg bij honden geen toxiciteit waargenomen.

Atorvastatine

Door de sterke binding van atorvastatine aan plasmaproteïnen wordt er niet verwacht dat hemodialyse de klaring van atorvastatine aanzienlijk zou versnellen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lipidemodificerende middelen, combinaties van uiteenlopende lipidemodificerende middelen, ATC-code: C10BA05.

Ezetimibe/atorvastatine is een lipideverlagend product dat de intestinale absorptie van cholesterol en aanverwante plantsterolen selectief remt en de endogene synthese van cholesterol remt.

Werkingsmechanisme

Ezetimibe/atorvastatine

Plasmacholesterol is afkomstig van absorptie in de darmen en endogene synthese. Ezetimibe/Atorvastatine EG bevat ezetimibe en atorvastatine, twee lipideverlagende stoffen met complementaire werkingsmechanismen. Ezetimibe/atorvastatine verlaagt een verhoogd totaalcholesterol (totaal-C), LDL-C, apolipoproteïne-B (Apo-B), triglyceriden (TG) en non-high-density-lipoprotein-cholesterol (non-HDL-C), en verhoogt het high-density-lipoprotein-cholesterol (HDL-C) door dubbele remming van de absorptie en de synthese van cholesterol.

Ezetimibe

Ezetimibe remt de intestinale absorptie van cholesterol. Ezetimibe is oraal actief en heeft een werkingsmechanisme dat verschilt van andere klassen van cholesterolverlagende stoffen (bijvoorbeeld statines, galzuurbindende harsen, 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 fytosterolen.

Ezetimibe lokaliseert zich in de borstelzoom van de dunne darm en remt daar de absorptie van cholesterol, waardoor de darm minder cholesterol aan de lever doorgeeft; statines verminderen de cholesterolsynthese 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 [¹⁴C]-cholesterol zonder effect op de absorptie van triglyceriden, vetzuren, galzuren, progesteron, ethinyloestradiol of vetoplosbare vitaminen A en D.

Atorvastatine

Atorvastatine is een selectieve, competitieve remmer van 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 (LDL-receptor).

Atorvastatine verlaagt de concentratie van plasmacholesterol en serumlipoproteïne doordat het HMG-CoA-reductase en vervolgens de cholesterolbiosynthese in de lever remt. Atorvastatine verhoogt het aantal LDL-receptoren op het leverceloppervlak, wat zorgt voor een verhoogde opname en afbraak van LDL.

Atorvastatine vermindert de aanmaak van LDL en het aantal LDL-deeltjes. Atorvastatine veroorzaakt een sterke en blijvende toename van de LDL-receptoractiviteit, gekoppeld aan een gunstige verandering in de kwaliteit van circulerende LDL-deeltjes. Atorvastatine is doeltreffend voor verlaging van de LDL-C-spiegel bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie, een populatie die meestal niet heeft gereageerd op lipideverlagende medicatie.

In een dosis-responsstudie verlaagde atorvastatine de concentraties van totaal-C (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), apolipoproteïne B (34% - 50%) en triglyceriden (14% - 33%) terwijl de concentraties van HDL-C en apolipoproteïne A1, in wisselende mate stegen. Deze resultaten zijn consistent bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie, niet-familiale vormen van hypercholesterolemie en gemengde hyperlipidemie, ook bij patiënten met niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In gecontroleerd klinisch onderzoek leverde ezetimibe/atorvastatine bij patiënten met hypercholesterolemie een significante verlaging op van de waarden voor totaal-C, LDL-C, Apo-B en

TG, en een verhoging voor HDL-C.

Primaire hypercholesterolemie

In een placebogecontroleerd, tot 12 weken durend onderzoek werden 628 patiënten met hyperlipidemie gerandomiseerd naar placebo, ezetimibe (10 mg), atorvastatine (10 mg, 20 mg, 40 mg of 80 mg), of gelijktijdig met ezetimibe en atorvastatine overeenkomend met ezetimibe/atorvastatine (10/10, 10/20, 10/40 en 10/80).

Patiënten die alle doses ezetimibe/atorvastatine kregen, werden vergeleken met hen die alle doses atorvastatine kregen. Ezetimibe/atorvastatine verlaagde de waarden van totaal-C, LDL-C, Apo B, TG en non-HDL-C en verhoogde die van HDL-C significant meer dan atorvastatine alleen (zie tabel 4).

Tabel 4

Respons op ezetimibe/atorvastatine bij patiënten met primaire hyperlipidemie (gemiddelde ^a% verandering t.o.v. onbehandeld bij aanvang ^b na 12 weken)

Behandeling (Dagdosis)	N	Totaal-C	LDL-C	Apo B	TG ^a	HDL-C	Niet-HDL-C
Samengevoegde gegevens (alle doses ezetimibe/atorvastatine) ^c	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Samengevoegde gegevens (alle doses atorvastatine) ^c	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Ezetimibe 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Placebo	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
Ezetimibe/atorvastatine per 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
Atorvastatine per 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 Voor triglyceriden, mediane% verandering t.o.v. de aanvangswaarden

^b Aanvangswaarde – gebruikt geen lipideverlagend middel

^c Ezetimibe/atorvastatine, samengevoegde doses (10/10-10/80 mg) verlaagde de waarden voor totaal-C, LDL-C, Apo B, TG en non-HDL-C significant en verhoogde die voor het HDL-C significant t.o.v. de samengevoegde atorvastatinewaarden (10 – 80 mg).

In het gecontroleerde onderzoek Titration of Atorvastatin vs Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia (TEMPO) kregen 184 patiënten met een LDL-C-spiegel $\geq 2,6$ mmol/l en $\leq 4,1$ mmol/l en een matig risico op coronaire hartziekte, voorafgaand aan randomisering minimaal 4 weken lang 20 mg atorvastatine toegediend. Patiënten die geen LDL-C-waarde $< 2,6$ mmol/l hadden kregen gerandomiseerd gedurende 6 weken enerzijds gelijktijdig ezetimibe en atorvastatine (overeenkomend met ezetimibe/atorvastatine 10/20), of 40 mg atorvastatine.

Ezetimibe/atorvastatine 10/20 was significant effectiever dan een verdubbeling van de dosis van atorvastatine naar 40 mg voor de verdere verlaging van de waarden van totaal-C (-20% vs. -7%), LDL-C (-31% t.o.v. - 11%), Apo B (- 21% t.o.v. - 8%) en non-HDL-C (- 27% t.o.v. -10%). De resultaten voor de waarden voor HDL-C en TG tussen de twee behandelingsgroepen verschilden niet significant. Daarnaast bereikten significant meer patiënten die atorvastatine/ezetimibe 10/20

kregen, een LDL-C-spiegel < 2,6 mmol/l, dan patiënten die 40 mg atorvastatine kregen (84% t.o.v. 49%).

In het gecontroleerde onderzoek Ezetimibe Plus Atorvastatin vs Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients (EZ-PATH) kregen 556 patiënten met een hoog cardiovasculair risico en met een LDL-C-spiegel $\geq 1,8$ mmol/l en $\leq 4,1$ mmol/l, voorafgaand aan randomisering minimaal 4 weken lang 40 mg atorvastatine toegediend. De patiënten die geen LDL-C-spiegel < 1,8 mmol/l hadden, kregen gerandomiseerd gedurende 6 weken enerzijds gelijktijdig ezetimibe en atorvastatine (overeenkomend met ezetimibe/atorvastatine 10/40), of 80 mg atorvastatine.

Ezetimibe/atorvastatine 10/40 was significant effectiever dan een verdubbeling van de dosis atorvastatine naar 80 mg voor de verdere verlaging van de waarden voor totaal-C (-17% t.o.v. -7%), LDL-C (-27% t.o.v. -11%), Apo B (-18% t.o.v. -8%), TG (-12% t.o.v. -6%) en non-HDL-C (-23% t.o.v. -9%). De resultaten voor de waarden voor HDL-C tussen de twee behandelingsgroepen verschilden niet significant. Daarnaast bereikten significant meer patiënten die ezetimibe/atorvastatine 10/40 kregen een LDL-C-spiegel < 1,8 mmol/l dan patiënten die 80 mg atorvastatine kregen (74% t.o.v. 32%).

In een placebogecontroleerd, 8 weken durend onderzoek kregen 308 patiënten met hypercholesterolemie die ondanks atorvastatine de streefwaarden van het National Cholesterol Education Program (NCEP) voor LDL-C niet bereikten (streefwaarde voor LDL-C gebaseerd op de LDL-C-spiegel bij aanvang en risicostatus voor coronaire hartziekte) gerandomiseerd enerzijds 10 mg ezetimibe of placebo als aanvulling op hun lopende atorvastatinebehandeling.

Onder de patiënten die de streefwaarde voor LDL-C (~83%) niet vertoonden bij aanvang, bereikten significant meer patiënten die gelijktijdig ezetimibe met atorvastatine kregen hun streefwaarde voor LDL-C dan patiënten die gelijktijdig placebo met atorvastatine kregen (67% t.o.v. 19%). Ezetimibe toegevoegd aan atorvastatine verlaagde de LDL-C-spiegel significant meer dan de placebo toegevoegd aan atorvastatine (25% t.o.v. 4%). Ezetimibe toegevoegd aan atorvastatine verlaagde ook significant de waarden voor totaal-C, Apo B en TG ten opzichte van placebo toegevoegd aan atorvastatine.

In een gecontroleerd, 12 weken durend 2-fasenonderzoek werden 1.539 patiënten met een hoog cardiovasculair risico en een LDL-C-spiegel tussen 2,6 en 4,1 mmol/l, en die al dagelijks 10 mg atorvastatine kregen, gerandomiseerd naar 20 mg atorvastatine, 10 mg rosuvastatine of ezetimibe/atorvastatine 10/10. Na 6 weken behandeling (fase I) werden de patiënten die atorvastatine 20 mg innamen en die geen LDL-C-spiegel < 2,6 mmol/l bereikten, overgeschakeld naar enerzijds 40 mg atorvastatine of ezetimibe/atorvastatine 10/20 gedurende 6 weken (fase II), en patiënten die tijdens fase I 10 mg rosuvastatine innamen werden overgeschakeld naar enerzijds 20 mg rosuvastatine of ezetimibe/atorvastatine 10/20. Verlagingen in LDL-C-waarden en vergelijkingen tussen de ezetimibe/atorvastatinegroep en andere behandelingsgroepen die onderzocht werden, worden weergegeven in tabel 5.

Tabel 5

Respons op ezetimibe/atorvastatine * bij hoog-risicopatiënten met een LDL-C tussen 2,6 en 4,1 mmol/l met dagelijks atorvastatine 10 mg bij aanvang

Behandeling	N	Percent verandering ten opzichte van de beginwaarde †					
		Totaal-C	LDL-C	Apo B	TG ‡	HDL-C	Niet-HDL-C
Fase I							
Overgestapt van atorvastatine 10 mg							
Ezetimibe/atorvastatine 10/10	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
Atorvastatine 20 mg	480	-6,4 §	-9,5 §	-6,0 ¶	-3,9	-1,1	-8,1 §
Rosuvastatine 10 mg	939	-7,7 §	-13,0 §	-6,9 #	-1,1	+1,1	-10,6 §

Fase II							
Overgestapt van atorvastatine 20 mg							
Ezetimibe/atorvastatine 10/20	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Atorvastatine 40 mg	124	-3,8 [□]	-6,9 [□]	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 [□]
Overgestapt van rosuvastatine 10 mg							
Ezetimibe/atorvastatine 10/20	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Rosuvastatine 20 mg	205	-4,5 [□]	-7,5 [□]	-4,1 [□]	-3,2 ^B	+0,8	-6,4 [□]

* Samen toegediende ezetimibe en atorvastatine equivalent met ezetimibe/atorvastatine 10/10 of ezetimibe/atorvastatine 10/20

† M-Schattingen (gebaseerd op de methode van Huber; 95% BI en p-waarde werden verkregen via een robuust regressiemodel met termen voor behandeling en baseline)

‡ Verschillen in geometrisch gemiddeld percentage t.o.v. baseline voor TG werden berekend op basis van terugtransformatie via exponentiatie van de gemiddelden van de kleinste kwadraten en uitgedrukt als (geometrisch gemiddelde – 1) vermenigvuldigd met 100

§ p<0,001 t.o.v. ezetimibe/atorvastatine 10/10

¶ p<0,01 t.o.v. ezetimibe/atorvastatine 10/10

p<0,05 t.o.v. ezetimibe/atorvastatine 10/10

□ p<0,001 t.o.v. ezetimibe/atorvastatine 10/20

^B P<0,05 t.o.v. ezetimibe/atorvastatine 10/20

Tabel 5 bevat geen gegevens die de effecten vergelijken van ezetimibe/atorvastatine 10/10 of 10/20 met hogere doses dan atorvastatine 40 mg of rosuvastatine 20 mg.

In de placebogecontroleerde studie Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol-Lowering (MIRACL) werden de patiënten met een acuut coronair syndroom (niet- Q-wave MI of onstabiele angina pectoris) gerandomiseerd naar 80 mg/dag atorvastatine (n = 1.538) of placebo (n = 1.548). De behandeling werd opgestart tijdens de acute fase na de opname in het ziekenhuis en deze duurde 16 weken. Atorvastatine 80 mg/dag leverde een daling op van 16% (p = 0,048) van het risico op het gecombineerde primaire eindpunt: overlijden door alle oorzaken, niet-fataal MI, geresusciteerde hartstilstand of angina pectoris met tekenen van myocardischemie die een ziekenhuisopname vereisen. Dit was voornamelijk toe te schrijven aan een daling met 26% hernieuwde ziekenhuisopname voor angina pectoris met tekenen van myocardischemie (p=0,018).

Ezetimibe/Atorvastatine EG bevat atorvastatine. In de placebogecontroleerde studie Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA) werd het effect van 10 mg atorvastatine op fataal en niet-fataal CHD geëvalueerd bij 10.305 hypertensieve patiënten, 40-80 jaar, met TC-concentraties ≤ 6,5 mmol/l en ten minste drie cardiovasculaire risicofactoren. De patiënten werden gevolgd voor een mediane tijd van 3,3 jaar. Atorvastatine 10 mg verlaagde significant (p < 0,001) het relatieve risico voor: fataal CHD plus niet-fataal MI met 36% (absolute risicoreductie = 1,1%); totale cardiovasculaire voorvallen en revascularisatieprocedures met 20% (absolute risicoreductie = 1,9%); en totale coronaire voorvallen met 29% (absolute risicoreductie = 1,4%).

In het placebogecontroleerde onderzoek Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) werd het effect van 10 mg atorvastatine op de eindpunten cardiovasculaire aandoening onderzocht bij 2.838 patiënten, 40– 75 jaar, met diabetes type 2, een of meer cardiovasculaire risicofactoren, waarden voor LDL ≤ 4,1 mmol/l, and TG ≤ 6,8 mmol/l. De patiënten werden gevolgd gedurende een mediane tijd van 3,9 jaar. Atorvastatine 10 mg verlaagde significant (p < 0,05): het percentage van ernstige cardiovasculaire voorvallen met 37% (absolute risicoreductie = 3,2%); het risico op een beroerte met 48% (absolute risicoverlaging = 1,3%); en het risico op MI met 42% (absolute risicoverlaging = 1,9%).

Preventie van cardiovasculaire voorvallen

In een gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch onderzoek met actieve controle naar ezetimibe/simvastatine werden 18.144 patiënten geïncludeerd binnen 10 dagen na hospitalisatie wegens acuut coronair syndroom (ACS; of acuut myocardinfarct [MI] of instabiele angina pectoris [IAP]). Alle patiënten werden 1:1 gerandomiseerd op hetzij ezetimibe/simvastatine 10/40 mg (n = 9.067), hetzij 40 mg simvastatine (n = 9.077) en gevolgd voor een mediane periode van 6,0 jaar.

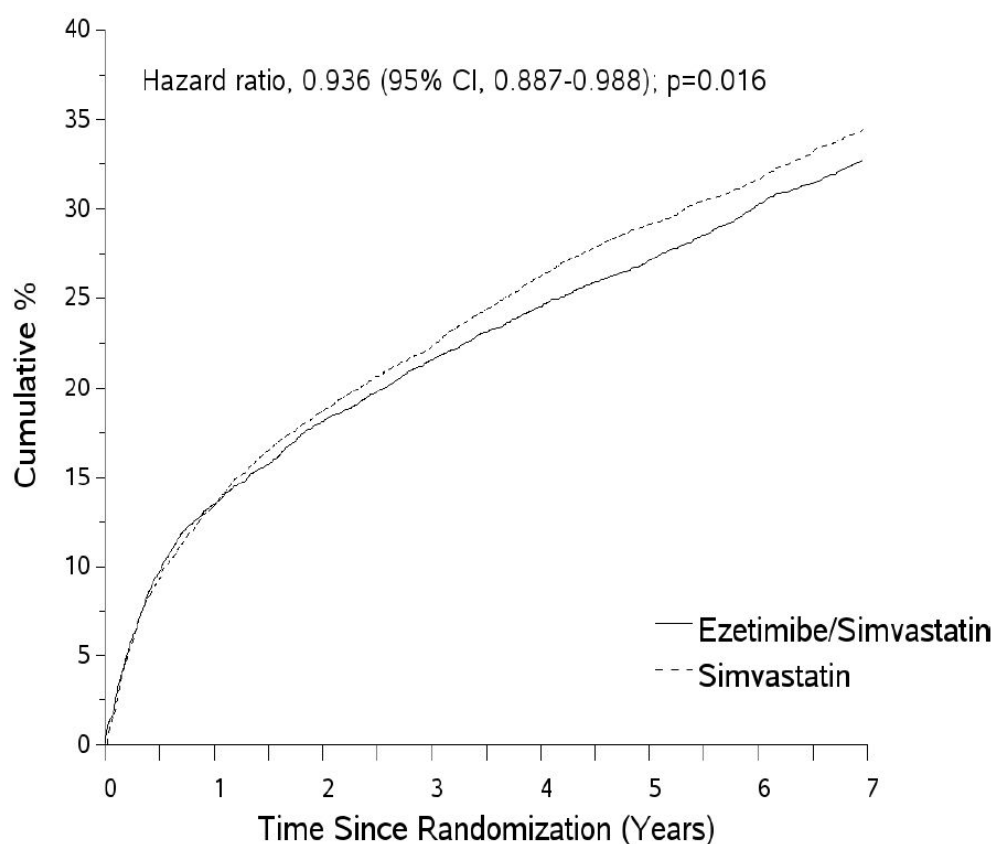
De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 63,6 jaar; 76% was mannelijk, 84% was Kaukasisch en 27% was diabetes. De gemiddelde LDL-C-waarde tijdens het voorval dat kwalificerend was voor het onderzoek was 2,1 mmol/l (80 mg/dl) voor diegenen die een lipideverlagende therapie kregen (n = 6.390) en 2,6 mmol/l (101 mg/dl) voor diegenen die geen eerdere lipide-verlagende therapie kregen (n = 11.594). Voorafgaand aan de hospitalisatie wegens het kwalificerende ACS-voorval kreeg 34% van de patiënten een statinetherapie. Na één jaar was de gemiddelde waarde voor LDL-C bij patiënten die de therapie bleven volgen, 1,4 mmol/l (53,2 mg/dl) in de ezetimibe/simvastatinegroep en 1,8 mmol/l (69,9 mg/dl) in de groep met simvastatine als monotherapie.

Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculair overlijden, ernstige coronaire voorvallen ('major coronary events' [MCE]; gedefinieerd als niet-fataal myocardinfarct, hospitalisatie wegens gedocumenteerde instabiele angina pectoris, of elke coronaire revascularisatieprocedure ten minste 30 dagen na toewijzing aan gerandomiseerde behandeling), en niet-fatale beroerte. Het onderzoek toonde aan dat de behandeling met ezetimibe/simvastatine een extra voordeel opleverde voor de verlaging van het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire dood, MCE en niet-fatale beroerte ten opzichte van simvastatine alleen (relatieve risicoverlaging van 6,4%, p = 0,016). Het primaire eindpunt trad op bij 2.572 van de 9.067 patiënten (7 jaar Kaplan-Meier [KM] -waarde van 32,72%) in de ezetimibe/simvastatinegroep en bij 2.742 van 9.077 patiënten (7 jaar KM-waarde van 34,67%) in de groep behandeld met alleen simvastatine (zie figuur 1 en tabel 6). Naar verwachting is dit extra voordeel identiek aan dat bij gelijktijdige toediening van ezetimibe en atorvastatine. De totale mortaliteit bleef ongewijzigd in deze hoog-risicogroep.

Er was een algeheel voordeel voor alle beroertes; er was echter een kleine, niet-significante toename in hemorragische beroerte in de ezetimibe/simvastatinegroep vergeleken met simvastatine alleen. In onderzoeken naar langetermijntoekomst is het risico op hemorragische beroerte bij ezetimibe gelijktijdig toegediend met krachtigere statines niet onderzocht.

Het behandelingseffect van ezetimibe/simvastatine was in het algemeen consistent met de algemene resultaten verkregen over vele subgroepen, waaronder geslacht, leeftijd, ras, medische voorgeschiedenis van diabetes mellitus, lipidewaarden bij aanvang, eerdere statinetherapie, eerdere beroerte en hypertensie.

Figuur 1: Effect van ezetimibe/simvastatine op het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculair overlijden, ernstige coronaire voorvallen of niet-fatale beroerte



Subjects at risk		0	1	2	3	4	5	6	7
Ezetimibe/Simvastatin		9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatin		9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Tabel 6
Ernstige cardiovasculaire voorvallen per behandelingsgroep bij alle gerandomiseerde patiënten in IMPROVE-IT

Gevolgen	Ezetimibe/simvastatine 10/40 mg * (N = 9.067)		Simvastatine 40 mg † (N = 9.077)		Risicoverhoudi ng (95% BI)	p- waarde
	n	K-M%‡	n	K-M%‡		
Primair samengesteld werkzaamheidseindpunt (CV-overlijden, ernstige coronaire voorvallen en niet-fatale beroerte)	2.572	32,72%	2.742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Componenten van het primaire samengestelde eindpunt en geselecteerde eindpunten voor werkzaamheid (eerste optreden van gespecificeerd voorval op om het even welk ogenblik)						
Cardiovasculair overlijden	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Ernstig coronair voorval:						
Niet-fataal myocardinfarct	945	12,77%	1 083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Onstabiele angina pectoris die een ziekenhuisopname vereist	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Coronaire revascularisatie na 30 dagen	1 690	21,84%	1 793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Niet-fatale beroerte	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,947)	0,010

* 6% werd opgetitreerd naar ezetimibe/simvastatine 10/80 mg

† 27% werd opgetitreerd naar simvastatine 80 mg

‡ Kaplan-Meier-schatting na 7 jaar

Homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH)

Een dubbelblind, gerandomiseerd, 12 weken durend onderzoek werd verricht bij patiënten met een diagnose van klinische en/of genotypische HoFH. De gegevens werden geanalyseerd uit een subgroep van patiënten (n = 36) die bij aanvang 40 mg atorvastatine kregen. Verhoging van de dosis atorvastatine van 40 naar 80 mg (n = 12) leverde een verlaging op van de LDL-C-spiegel van 2% ten opzichte van 40 mg atorvastatine bij aanvang. Ezetimibe samen met atorvastatine equivalent aan ezetimibe/atorvastatine (10/40 en 10/80 samengevoegd, n = 24) leverde een verlaging op van de LDL-C-spiegel met 19% ten opzichte van 40 mg atorvastatine bij aanvang. Bij deze patiënten die ezetimibe en atorvastatine equivalent aan ezetimibe/atorvastatine (10/80, n = 12) kregen, werd een verlaging van de LDL-C-spiegel met 25% ten opzichte van 40 mg atorvastatine bij aanvang bereikt.

In aanmerking komende patiënten (n = 35), die bij baseline 40 mg atorvastatine kregen, kregen na afronding van het 12 weken durend onderzoek ezetimibe samen met atorvastatine equivalent aan ezetimibe/atorvastatine 10/40, gedurende maximaal 24 aanvullende maanden. Na ten minste 4 weken behandeling kon de atorvastatinedosis verdubbeld worden tot een maximumdosis van 80 mg. Aan het einde van de 24 maanden leverde ezetimibe/atorvastatine (10/40 en 10/80 gepoold) een verlaging op van de LDL-C-spiegel die strookte met de verlaging geconstateerd tijdens het 12 weken durende onderzoek.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelen Agentschap heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ezetimibe/atorvastatine in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van hypercholesterolemie en gemengde hyperlipidemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over het gebruik bij pediatrische patiënten).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ezetimibe/atorvastatine

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

Absorptie

Ezetimibe/atorvastatine

De effecten van een vetrijke maaltijd op de farmacokinetiek van ezetimibe en atorvastatine toegediend als ezetimibe/atorvastatinetabletten zijn vergelijkbaar met die gemeld voor de afzonderlijke tabletten.

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 tablet van 10 mg.

Atorvastatine

Atorvastatine wordt na orale toediening snel geabsorbeerd; maximale plasmaconcentraties (C_{max}) treden op binnen 1-2 uur. De mate van absorptie neemt dosisproportioneel toe. Na orale toediening is atorvastatine uit filmomhulde tabletten voor 95% tot 99% biobeschikbaar vergeleken met de 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 biobeschikbaarheid is toe te schrijven aan de presystemische klaring in de gastro-intestinale mucosa en/of aan het firstpassmetabolisme 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 bindt voor $\geq 98\%$ aan plasmaproteïnen.

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 paragehydroxyeerde 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 paragehydroxyeerde 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 ^{14}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 wordt voornamelijk geëlimineerd in de gal na afbraak door de lever en/of buiten de lever. Atorvastatine lijkt echter geen significante enterohepatische kringloop te ondergaan. De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van atorvastatine bij mensen is ongeveer 14 uur. De halfwaardetijd van remmende activiteit voor HMG-CoA-reductase is circa 20 tot 30 uur vanwege de bijdrage van de actieve metabolieten.

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 P-glycoproteïne (P-gp) en breast cancer resistance protein (BCRP), die de intestinale absorptie en biliaire klaring van atorvastatine kunnen beperken.

Pediatrische patiënten

Ezetimibe

De farmacokinetiek van ezetimibe is bij kinderen ≥ 6 jaar en volwassenen vergelijkbaar. Er zijn geen

farmacokinetische gegevens beschikbaar voor de kinderopopulatie < 6 jaar. Er is klinische ervaring met pediatrie en adolescente patiënten met HoFH, HeFH of sitosterolemie.

Atorvastatine

In een open onderzoek van 8 weken werden pediatrie patiënten (leeftijd 6 – 17 jaar) in Tannerstadium 1 (n = 15) en Tannerstadium 2 (n = 24) met heterozygote familiale hypercholesterolemie en een uitgangswaarde voor LDL-C van ≥ 4 mmol/l eenmaal daags behandeld met respectievelijk 5 of 10 mg atorvastatine kauwtabletten of met 10 of 20 mg atorvastatine filmomhulde tabletten. Het lichaamsgewicht was de enige significante covariaat in het PK-model van de atorvastatinepopulatie.

De schijnbare orale klaring van atorvastatine bij pediatrie patiënten leek vergelijkbaar met die bij volwassenen na allometrische schaal aanpassing voor lichaamsgewicht. Consistente verminderingen in de waarden voor LDL-C en TC werden opgemerkt in het bereik van de blootstellingen aan atorvastatine en o-hydroxyatorvastatine.

Oudere patiënten

Ezetimibe

De plasmaconcentraties van totaal ezetimibe zijn ongeveer tweemaal zo hoog bij ouderen (≥ 65 jaar) als bij jongeren (18 tot 45 jaar). De verlaagde LDL-C-waarden en het veiligheidsprofiel zijn voor ouderen en jongeren die met ezetimibe worden behandeld vergelijkbaar.

Atorvastatine

De plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten zijn hoger bij gezonde bejaarde patiënten dan bij jonge volwassenen, hoewel de effecten op de lipiden vergelijkbaar zijn met die waargenomen bij jongere patiëntenpopulaties.

Leverinsufficiëntie

Ezetimibe

Na een eenmalige dosis van 10 mg ezetimibe was het gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 5 tot 6) ongeveer 1,7 maal groter dan bij gezonde proefpersonen. Bij onderzoek van 14 dagen met herhaalde toediening (10 mg/dag) bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 7 tot 9) was het gemiddelde AUC van totaal ezetimibe op dag 1 en dag 14 ongeveer 4 maal groter 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 aanzienlijk toegenomen (ongeveer 16 keer voor de C_{max} en ongeveer 11 keer voor het AUC) bij patiënten met chronische alcoholische leverziekte (Child-Pugh B).

Nierinsufficiëntie

Ezetimibe

Na een eenmalige dosis van 10 mg ezetimibe bij patiënten met ernstig nierlijden (n = 8; gemiddelde $CrCl \leq 30$ ml/min/1,73 m²), was het gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe ongeveer 1,5 maal groter dan bij gezonde proefpersonen (n = 9).

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

Atorvastatine

Nierziekte heeft geen invloed op de plasmaconcentraties of effecten op de lipiden van atorvastatine en

de actieve metaboliëten.

Geslacht

Ezetimibe

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

Atorvastatine

De concentraties van atorvastatine en haar actieve metaboliëten verschillen bij vrouwen (ong. 20% hogere C_{max} en ongeveer 10% kleiner AUC) ten opzichte van bij mannen. Deze verschillen waren niet klinisch relevant, en leverden geen klinisch relevante verschillen op tussen mannen en vrouwen in het effect op de lipiden.

Polymorfisme in SLCO1B1

Atorvastatine

De opname van alle HMG CoA-reductaseremmers, waaronder atorvastatine, verloopt via de OATP1B1-transporter. Bij patiënten met polymorfisme in SLCO1B1 is er een risico op sterkere blootstelling aan atorvastatine, wat kan leiden tot een hoger risico op rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4). Het polymorfisme in het gen dat codeert voor OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) wordt in verband gebracht met een 2,4 keer hogere blootstelling aan atorvastatine (AUC) dan bij personen zonder deze genotypevariant (c.521TT). Een genetisch verstoorde leveropname van atorvastatine is ook mogelijk bij deze patiënten. De mogelijke gevolgen voor de werkzaamheid zijn onbekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ezetimibe/atorvastatine

In 3 maanden durende onderzoeken bij ratten en honden naar gelijktijdige toediening van ezetimibe en atorvastatine stroomden de waargenomen toxische effecten in essentie met de normale waarnemingen voor statines. De statineachtige histopathologische bevindingen waren beperkt tot de lever. Sommige toxische effecten waren sterker dan die waargenomen bij de behandeling met een statine alleen. Dit wordt toegeschreven aan farmacokinetische en/of farmacodynamische interacties na gelijktijdige toediening.

Gelijktijdige toediening van ezetimibe en atorvastatine bij drachtige ratten in de hoge dosis (1.000/108,6 mg/kg) -ezetimibe/atorvastatinegroep wees op een aan het onderzochte middel gerelateerde toename van de skeletvariatie 'verminderde ossificatie van de sternebrae'. Dit houdt mogelijk verband met de waargenomen afname in lichaamsgewicht van foetussen. Bij drachtige konijnen is een lage incidentie van skeletafwijkingen waargenomen (vergroeië sternebrae, vergroeië caudale wervels en asymmetrische sternebrae-variatie).

In een serie bepalingen *in vivo* en *in vitro* vertoonde ezetimibe, alleen of samen met atorvastatine, geen genotoxisch potentieel.

Ezetimibe

In 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 de 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 de prenatale of postnatale ontwikkeling. Ezetimibe in herhaalde doses van 1.000 mg/kg/dag passeerde bij drachtige ratten en konijnen de placentabarrière.

Atorvastatine

De tests waren negatief voor mutageen en clastogeen potentieel in een batterij van 4 *in vitro* tests en 1 *in vivo* proef. Atorvastatine bleek niet carcinogeen te zijn bij ratten, maar bij muizen vertoonden hoge doses (die 6-11 keer de AUC_{0-24u} opleverden die bereikt wordt bij mensen op de hoogste aanbevolen dosis) hepatocellulaire adenomen bij mannetjes en hepatocellulaire carcinomen bij wijfjes. 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 was het middel niet teratogeen. Bij voor het moederdier toxische doses werd echter foetale toxiciteit waargenomen bij ratten en konijnen. De ontwikkeling van de nakomelingen van ratten was vertraagd en de postnatale overleving verminderd tijdens de blootstelling van de moeders aan hoge doses atorvastatine. Bij ratten zijn er aanwijzingen voor placentale transfer. Bij ratten zijn de plasmaconcentraties van atorvastatine vergelijkbaar met die in de melk. Het is niet bekend of atorvastatine of zijn metabolieten in de menselijke moedermelk worden uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Ezetimibe/Atorvastatine EG
Microkristallijne cellulose 101
Mannitol
Calciumcarbonaat
Croscarmellose natrium
Hydroxypropylcellulose
Polysorbaat 80
IJzeroxide geel (E172)
Magnesiumstearaat
Povidon K-29/32
Natriumlaurylsulfaat

Buitenlaag van de tablet

Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/10 mg
Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/20 mg
Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/40 mg
Opadry wit OY-L-28900 bestaande uit:
Lactose monohydraat
Hypromellose 2910 (E464)
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol (4000) (E1521)

Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/80 mg
DrCoat FCU bestaande uit:
Hypromellose 2910
Titaniumdioxide (E171)
Talk (E553b)
Macrogol 400
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Het geneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Al/PVC//Al-blisters en blisters met eenheidsdosis verpakt in kartonnen dozen.

Voor procedure IS/H/0540/001-004/DC:

Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/10 mg

Met verpakkingsgrootten van 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten van: 10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1, 100x1 filmomhulde tabletten

Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/20 mg

Met verpakkingsgrootten van 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten van: 10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1, 100x1 filmomhulde tabletten

Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/40 mg

Met verpakkingsgrootten van 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten van: 10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1, 100x1 filmomhulde tabletten

Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/80 mg

Met verpakkingsgrootten van 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten van: 10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1, 100x1 filmomhulde tabletten

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

Voor procedure IS/H/0541/001-004/DC:

Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/10 mg

Verpakkingsgrootten van 30, 50, 100 filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten van 30x1, 50x1, 100x1 filmomhulde tabletten

Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/20 mg

Verpakkingsgrootten van 30, 50, 100 filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten van 30x1, 50x1, 100x1 filmomhulde tabletten

Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/40 mg

Verpakkingsgrootten van 30, 50, 100 filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten van 30x1, 50x1, 100x1 filmomhulde tabletten

Ezetimibe/Atorvastatine EG 10 mg/80 mg

Verpakkingsgrootten van 30, 50, 100 filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten van 30x1, 50x1, 100x1 filmomhulde tabletten

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
B-1020 Brussel

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

BE662352
BE662353
BE662354
BE662355

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

12/03/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuring datum: 03/2024