

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 10 mg/10 mg, filmomhulde tabletten
Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 10 mg/20 mg, filmomhulde tabletten
Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 10 mg/40 mg, filmomhulde tabletten
Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 10 mg/80 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 10 mg/10 mg filmomhulde tablet bevat 10 mg ezetimibe en atorvastatinecalciumtrihydraat, overeenkomend met 10 mg atorvastatine.

Elke 10 mg/20 mg filmomhulde tablet bevat 10 mg ezetimibe en atorvastatinecalciumtrihydraat, overeenkomend met 20 mg atorvastatine.

Elke 10 mg/40 mg filmomhulde tablet bevat 10 mg ezetimibe en atorvastatinecalciumtrihydraat, overeenkomend met 40 mg atorvastatine.

Elke 10 mg/80 mg filmomhulde tablet bevat 10 mg ezetimibe en atorvastatinecalciumtrihydraat, overeenkomend met 80 mg atorvastatine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 10 mg/10 mg filmomhulde tablet bevat 152 mg lactose (onder de vorm van monohydraat).

Elke 10 mg/20 mg filmomhulde tablet bevat 175,8 mg lactose (onder de vorm van monohydraat).

Elke 10 mg/40 mg filmomhulde tablet bevat 224,2 mg lactose (onder de vorm van monohydraat).

Elke 10 mg/80 mg filmomhulde tablet bevat 320,2 mg lactose (onder de vorm van monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

10 mg/10 mg tabletten: roze, ovalen filmomhulde tablet (ongeveer 12,7 mm × 6,8 mm), met “V1” ingeslagen aan één zijde.

10 mg/20 mg tabletten: roze, ovalen filmomhulde tablet (ongeveer 14,2 mm × 7,2 mm), met “V2” ingeslagen aan één zijde.

10 mg/40 mg tabletten: roze, ovalen filmomhulde tablet (ongeveer 15,6 mm × 8,2 mm).

10 mg/80 mg tabletten: roze, capsulevormige filmomhulde tablet (ongeveer 19,7 mm × 9,6 mm), met “VII” ingeslagen aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van cardiovasculaire voorvallen

Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 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 vooraf behandeld met een statine.

Hypercholesterolemie

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

- patiënten die niet voldoende onder controle zijn met een statine alleen

- patiënten die al met een statine en ezetimibe worden behandeld.

Homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH)

Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics is geïndiceerd voor gebruik als aanvullende therapie naast een dieet bij volwassen patiënten met HoFH. 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 op een passend lipidenverlagend dieet staan en dit dieet tijdens behandeling met Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics voortzetten.

Het doseringsbereik van Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics is 10 mg/10 mg/dag tot en met 10 mg/80 mg/dag. De gangbare dosering is 10 mg/10 mg eenmaal daags. De concentratie *low-density lipoprotein* cholesterol (LDL-C), het risico op coronaire hartziekte, en de reactie op de huidige cholesterolverlagende therapie bij de patiënt moeten bij instelling van de therapie of aanpassing van de dosering in ogenschouw worden genomen.

De dosering van Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics moet op individuele basis worden vastgesteld, afgaande op de bekende werkzaamheid van de verschillende dosissterktes van Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics (zie rubriek 5.1, tabel 4) en de reactie op de huidige cholesterolverlagende therapie. Eventueel benodigde dosisaanpassingen moeten met tussenpozen van 4 weken of langer worden gedaan.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

De dosering voor patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie is Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 10 mg/10 mg tot en met 10 mg/80 mg/dag. Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics kan worden gebruikt als aanvulling op andere lipidenverlagende behandelingen (zoals LDL-afereze) bij deze patiënten of als dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics moet hetzij ≥ 2 uur vóór of ≥ 4 uur na toediening van een galzuurbindend hars worden ingenomen.

Bij patiënten die gelijktijdig met Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics antivirale middelen met elbasvir/grazoprevir tegen hepatitis C gebruiken, mag de dosis Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics niet hoger zijn dan 10 mg/20 mg/dag (zie rubriek 4.4 en 4.5)

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

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

Leverfunctiestoornis

Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2). Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornis

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

Wijze van toediening

Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics is bedoeld voor oraal gebruik. Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics kan worden toegediend als een enkele dosis op elk moment van de dag, met of zonder voedsel gebeuren.

4.3 Contra-indicaties

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

Therapie met Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 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 Althera Generics 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.

Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 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

Bij postmarketingervaring met 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.

Het risico op myopathie en/of rabdomyolyse kan verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. atorvastatine) en daptomycine (zie rubriek 4.5). Tijdelijk stoppen met Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics moet worden overwogen bij patiënten die daptomycine gebruiken tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening zwaarder wegen dan het risico. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet het CK 2-3 keer per week worden gemeten en dienen patiënten nauwgezet gecontroleerd te worden op eventuele tekenen of symptomen die kunnen wijzen op myopathie.

Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics bevat atorvastatine. Net als andere remmers van HMG-CoA-reductase kan atorvastatine in zeldzame gevallen de skeletspieren beïnvloeden en myalgie, myositis en myopathie veroorzaken. Soms neemt myopathie de vorm aan van rabdomyolyse, een mogelijk levensbedreigende aandoening die gekenmerkt wordt door een duidelijk verhoogd gehalte creatinekinase (CK) (hoger dan $10 \times$ de bovenste waarde van het normale bereik (ULN)), myoglobinemie en myoglobininurie, wat mogelijk tot nierfalen kan leiden.

Vóór de behandeling

Voorzichtigheid moet worden betracht met het voorschrijven van Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics aan patiënten met predisponerende factoren voor rabdomyolyse. In de volgende gevallen moet het CK 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 aanzienlijke hoeveelheden alcohol consumeren,
- ouderen (leeftijd > 70 jaar), bij wie de noodzaak van een dergelijke meting moet worden overwogen, naar gelang 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 baselinemeting significant is verhoogd ($> 5 \times \text{ULN}$), mag 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 ($> 5 \times \text{ULN}$), moet de waarde binnen 5 tot 7 dagen opnieuw worden gemeten om de resultaten te bevestigen.

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/Atorvastatine Althera Generics.
- Als deze symptomen optreden tijdens de behandeling met Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics, moet het CK worden gemeten. Als blijkt dat deze waarden significant verhoogd zijn ($> 5 \times \text{ULN}$), moet de behandeling worden gestaakt.
- Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, zelfs als het CK verhoogd is tot $\leq 5 \times \text{ULN}$, moet stopzetting van de behandeling worden overwogen.
- Als de symptomen verdwijnen en het CK normaliseert, kan hernieuwde toediening van Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics of instelling van een ander statinebevattend product in de laagste dosis worden overwogen, met zorgvuldige controle.
- Behandeling met Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics moet worden stopgezet indien het CK klinisch significant verhoogd is ($> 10 \times \text{ULN}$), of als rabdomyolyse is gediagnosticeerd 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 serumcreatinenkinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling.

Door de aanwezigheid van atorvastatine in Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics is de kans op rabdomyolyse verhoogd wanneer Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics gelijktijdig wordt toegediend met bepaalde 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 en hiv-proteaseremmers waaronder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir enz.). Het risico op myopathie kan ook verhoogd worden door gelijktijdige toediening met gemfibrozil en andere fibrinezuurderivaten, antivirale middelen voor de behandeling van hepatitis C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), 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 Althera Generics nodig is, moeten de voordelen en risico's hiervan zorgvuldig worden afgewogen. Wanneer patiënten geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentratie van atorvastatine verhogen, wordt een lagere maximumdosis van Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics aanbevolen. Daarnaast moet, in geval van krachtige CYP3A4-remmers, een lagere aanvangsdosis van

Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics worden overwogen en wordt geschikte klinische controle op deze patiënten aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Atorvastatine 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 behandeling van ernstige infecties, moet de noodzaak van gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 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/Atorvastatine Althera Generics moet worden overwogen bij patiënten die daptomycine gebruiken tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening zwaarder wegen dan het risico. Raadpleeg de voorschrijfinformatie 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.).

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 Althera Generics moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Leverenzymen

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

Vóór instelling van de behandeling moet de leverfunctie worden gecontroleerd en ook regelmatig daarna. Bij patiënten bij wie zich tekenen of symptomen ontwikkelen die duiden op leverbeschadiging moet de leverfunctie gecontroleerd worden. Op patiënten bij wie de transaminasespiegels stijgen, moeten de controles worden uitgevoerd totdat de afwijking(en) zijn verdwenen. Als de transaminasespiegels stijgen tot een niveau hoger dan $3 \times$ ULN en aanhouden, wordt dosisverlaging of stopzetting van de behandeling met Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics aanbevolen.

Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol consumeren en/of die een voorgeschiedenis van leverziekte hebben.

Leverinsufficiëntie

Vanwege de onbekende effecten van een verhoogde blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met een matige of ernstige leverinsufficiëntie, wordt Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics bij deze patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Fibraten

De veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe, toegediend samen met fibraten, zijn niet vastgesteld; daarom wordt gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics met fibraten niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Ciclosporine

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

Anticoagulantia

Als Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 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 hersenbloeding 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 afname 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/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten klinisch en biochemisch worden gecontroleerd volgens de landelijke richtlijnen.

Hulpstoffen

Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Meerdere mechanismen kunnen bijdragen aan potentiële interacties met HMG-CoA-reductaseremmers. Geneesmiddelen of kruidenmiddelen die bepaalde enzymen (bijvoorbeeld CYP3A4) en/of routes van transporteiwitten (bijvoorbeeld OATP1B) remmen, kunnen de

plasmaconcentratie van atorvastatine verhogen en kunnen leiden tot een verhoogd risico op myopathie/rabdomyolyse.

Raadpleeg de voorschrijfinformatie 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 aan dosis en doseringsschema.

Farmacodynamische interacties

Atorvastatine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en is een substraat van de transporters in de lever, transporteiwitten *organic anion-transporting polypeptide 1B1* (OATP1B1) en -1B3 (OATP1B3). Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Atorvastatine is ook geïdentificeerd 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 Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics met andere geneesmiddelen die myopathie kunnen induceren, zoals fibrinezuurderivaten en ezetimibe (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

'Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics'

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

Effecten van andere geneesmiddelen op Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics *Ezetimibe*

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

Colestyramine: Gelijktijdige toediening met colestyramine verlaagde het gemiddelde oppervlak onder de curve (AUC) van totaal ezetimibe (ezetimibe + ezetimibeglucuronide) met ongeveer 55%. De versterkte LDL-C-verlaging door toevoeging van Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 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 een stabiele dosis ciclosporine kregen, 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 ciclosporine en meerdere geneesmiddelen kreeg, 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 verhoging van 15% van de AUC van ciclosporine (bereik: 10% afname tot 51% toename) in vergelijking met 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 Althera Generics wordt ingesteld in de aanwezigheid van ciclosporine. Bij patiënten die met Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 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 respectievelijk ongeveer een factor 1,5 en 1,7. Hoewel deze verhogingen niet klinisch

significant geacht worden, wordt gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics met fibraten niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Atorvastatine

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 Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics niet kan worden vermeden, dienen lagere start- en maximumdoseringen van Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 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/Atorvastatine Althera Generics kan resulteren in verhoogde blootstelling aan atorvastatine. Daarom dient een lagere maximale dosis van Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 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/Atorvastatine Althera Generics niet hoger zijn dan 10 mg/20 mg per dag bij patiënten die gelijktijdig medicatie krijgen met middelen die elbasvir of grazoprevir bevatten (zie rubriek 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 hepatocyten via transporteiwit OATP1B1) wordt gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 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) 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/Atorvastatine Althera Generics en klinische controle op werkzaamheid aanbevolen (zie tabel 1).

Gemfibrozil/fibrinezuurderivaten: Het gebruik van fibraten alleen gaat soms gepaard met spiergerelateerde voorvallen, waaronder rhabdomyolyse. 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 rhabdomyolyse. 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 daarvan (ongeveer 25%) lager. 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 rhabdomyolyse, 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 rhabdomyolyse (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: Er zijn gevallen van myopathie en/of rhabdomyolyse gemeld bij gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. atorvastatine) met daptomycine. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt adequate klinische controle van de patiënt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

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

Effect van Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 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 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.

Er zijn echter postmarketingmeldingen van een verhoogd *International Normalised Ratio* (INR) bij patiënten bij wie ezetimibe aan warfarine of fluindion werd toegevoegd. Als Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics aan warfarine, een ander coumarine-anticoagulans, of fluindion wordt toegevoegd, moet het 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 Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 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 Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 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 geneesmiddel en doseringsschema	Atorvastatine		Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics
	Dosering (mg)	Verandering in AUC ^{&}	Klinische aanbeveling [#]
Tipranavir 500 mg tweemaal daags/ ritonavir 200 mg tweemaal daags, 8 dagen (dag 14 t/m 21)	40 mg op dag 1, 10 mg op dag 20	↑ 9,4-voud	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics nodig is, niet meer dan 10 mg/10 mg Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics per dag geven. Bij deze patiënten wordt klinische controle aanbevolen.
Ciclosporine 5,2 mg/kg/dag, stabiele dosis	10 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen	↑ 8,7-voud	
Lopinavir 400 mg tweemaal daags/ ritonavir 100 mg tweemaal daags, 14 dagen	20 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	↑ 5,9-voud	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics nodig is, worden lagere onderhoudsdoses van Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics aanbevolen. Bij doses Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics van meer dan 10 mg/20 mg wordt klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Clarithromycine 500 mg tweemaal daags, 9 dagen	80 mg eenmaal daags gedurende 8 dagen	↑ 4,4-voud	

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en doseringsschema	Atorvastatine		Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics
	Dosering (mg)	Verandering in AUC ^{&}	Klinische aanbeveling [#]
Saquinavir 400 mg tweemaal daags/ritonavir (300 mg tweemaal daags van dag 5-7, verhoogd tot 400 mg tweemaal daags op dag 8), dag 5-18, 30 min. na toediening van atorvastatine	40 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	↑ 3,9-voud	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics nodig is, worden lagere onderhoudsdoses van Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics aanbevolen. Bij doses Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics van meer dan 10 mg/40 mg wordt klinische controle van deze patiënten aanbevolen
Darunavir 300 mg tweemaal daags/ritonavir 100 mg tweemaal daags, 9 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	↑ 3,3-voud	
Itraconazol 200 mg eenmaal daags, 4 dagen	40 mg, enkele dosis	↑ 3,3-voud	
Fosamprenavir 700 mg tweemaal daags/ritonavir 100 mg tweemaal daags, 14 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	↑ 2,5-voud	
Fosamprenavir 1.400 mg tweemaal daags, 14 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	↑ 2,3-voud	
Nelfinavir 1.250 mg tweemaal daags, 14 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen	↑ 1,7-voud [^]	
Grapefruitsap (pompelmoessap), 240 ml eenmaal daags*	40 mg, enkele dosis	↑ 37%	Gelijktijdige inname van grote hoeveelheden grapefruitsap en Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics wordt niet aangeraden.
Diltiazem 240 mg eenmaal daags, 28 dagen	40 mg, enkele dosis	↑ 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	↑ 33% [^]	Bij deze patiënten worden een lagere maximumdosis en klinische controle aanbevolen.
Amlodipine 10 mg, enkele dosis	80 mg, enkele dosis	↑ 18%	Geen specifieke aanbeveling.
Cimetidine 30 mg viermaal daags, 2 weken	10 mg eenmaal daags gedurende 4 weken	↓ minder dan 1% [^]	Geen specifieke aanbeveling.
Antacidasuspensie van magnesium en aluminiumhydroxiden, 30 ml viermaal daags, 2 weken	10 mg eenmaal daags gedurende 4 weken	↓ 35% [^]	Geen specifieke aanbeveling.
Efavirenz 600 mg eenmaal daags, 14 dagen	10 mg gedurende 3 dagen	↓ 41%	Geen specifieke aanbeveling.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en doseringsschema	Atorvastatine		Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics
	Dosering (mg)	Verandering in AUC ^{&}	Klinische aanbeveling [#]
Rifampicine 600 mg eenmaal daags, 7 dagen (gelijktijdig toegediend)	40 mg, enkele dosis	↑ 30%	Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics en rifampicine aanbevolen, met klinische controle.
Rifampicine 600 mg eenmaal daags, 5 dagen (in gescheiden doses)	40 mg, enkele dosis	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg tweemaal daags, 7 dagen	40 mg, enkele dosis	↑ 35%	Niet aanbevolen.
Fenofibraat 160 mg eenmaal daags, 7 dagen	40 mg, enkele dosis	↑ 3%	Niet aanbevolen.
Boceprevir 800 mg driemaal daags, 7 dagen	40 mg, enkele dosis	↑ 2,3-voud	Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen. De Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics dosering dient een dagelijkse dosis van 10 mg/20 mg niet te overschrijden bij gelijktijdige toediening met boceprevir.
Elbasvir 50 mg eenmaal daags/Grazoprevir 200 mg eenmaal daags, 13 dagen	10 mg, enkele dosis	↑ 1,94-voud	De dosis Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics dient een dagelijkse dosis van 10 mg/20 mg niet te overschrijden bij gelijktijdige toediening met middelen die elbasvir of grazoprevir bevatten.
Glecaprevir 400 mg eenmaal daags/Pibrentasvir 120 mg eenmaal daags, 7 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen	↑ 8,3-voud	Gelijktijdige toediening met middelen 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-voud = geen verandering). Gegevens die zijn vermeld als % verandering geven het % verschil ten opzichte van alleen atorvastatine weer (d.w.z., 0% = geen verandering).

[#] Zie rubriek 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 grapefruitsap van 240 ml resulteerde ook in een verlaagde AUC van 20,4% voor de actieve orthohydroxymetabooliet. Grote hoeveelheden grapefruitsap (meer dan 1,2 l per dag gedurende 5 dagen) verhoogden de AUC van atorvastatine 2,5 maal en de AUC van werkzame atorvastatine en metaboolieten.

[^] Totale atorvastatine-equivalente activiteit

Verhoging is aangegeven als '↑', verlaging als '↓'

Tabel 2

Effect van atorvastatine op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Atorvastatine en doseringsschema	Gelijktijdig toegediend geneesmiddel		Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics
	Geneesmiddel/dosis (mg)	Verandering in AUC ^{&}	Klinische aanbeveling
80 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen	Digoxine 0,25 mg eenmaal daags, 20 dagen	↑ 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	↑ 28% ↑ 19%	Geen specifieke aanbeveling
80 mg eenmaal daags gedurende 15 dagen	* Fenazon, 600 mg, enkele dosis	↑ 3%	Geen specifieke aanbeveling
10 mg, eenmaal daags gedurende 4 dagen	Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags, 14 dagen	↓ 27%	Geen specifieke aanbeveling

[&] Gegevens die zijn vermeld als % verandering geven het % verschil aan t.o.v. alleen atorvastatine (d.w.z., 0% = geen verandering)

* Gelijktijdige toediening van meerdere doses atorvastatine en fenazon leidde tot een gering of niet waarneembaar effect in de klaring van fenazon.

Verhoging is aangegeven als '↑', verlaging als '↓'

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen adequate anticonceptiemaatregelen te treffen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.3).

Zwangerschap

Atherosclerose is een chronisch proces; normaliter zal stopzetting van de lipidenverlagende geneesmiddelen tijdens de zwangerschap weinig invloed hebben op het langetermijnrisico van primaire hypercholesterolemie.

Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics

Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de toepassing van ezetimibe/atorvastatine tijdens de zwangerschap. Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics mag niet gebruikt worden door vrouwen die zwanger zijn, zwanger proberen te worden of vermoeden dat ze zwanger zijn. Behandeling met Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 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 in drachtige ratten in de hoge dosis ezetimibe/atorvastatine groep toonde een, aan het geteste geneesmiddel gerelateerde, toename in skeletvariatie aan ('verminderde ossificatie van de sternebrae'). Dit is mogelijk gerelateerd aan de waargenomen afname in lichaamsgewicht van foetussen. Bij drachtige konijnen is een lage incidentie van skeletafwijkingen waargenomen (vergroeiende sternebrae, vergroeiende staartwervels en asymmetrische sternebrae-variatie).

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 reproductietoxiciteit 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.

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, embryofocetale ontwikkeling, geboorte of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding. Als gevolg van de kans op ernstige bijwerkingen moeten vrouwen die Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 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 bestanddelen van Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 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 Althera Generics 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 Althera Generics (of gelijktijdige toediening van ezetimibe en atorvastatine equivalent aan Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics) is in 7 klinische onderzoeken beoordeeld op veiligheid bij meer dan 2.400 patiënten.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die in klinische onderzoeken met Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics (of gelijktijdige toediening van ezetimibe en atorvastatine equivalent aan Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics) of ezetimibe of atorvastatine zijn waargenomen, of uit postmarketinggebruik van Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics, ezetimibe of atorvastatine zijn gemeld, zijn opgenomen in tabel 3. Deze bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentie van de bijwerkingen is als volgt aangegeven: 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
Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	griep	Soms

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
	nasofaryngitis	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	thrombocytopenie	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheid, waaronder anafylaxie, angio-oedeem, rash en urticaria	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	verminderde eetlust; anorexie; hyperglykemie; hypoglykemie	Niet bekend
Psychische stoornissen	depressie; slapeloosheid; slaapstoornis	Soms
	nachtmerries	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid; dysgeusie; hoofdpijn; paresthesie	Soms
	hypo-esthesie; amnesie; perifere neuropathie; myasthenia gravis	Niet bekend
Oogaandoeningen	wazig zien; stoornis in het gezichtsvermogen; oculaire myasthenie	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	tinnitus; gehoorverlies	Niet bekend
Hartaandoeningen	sinusbradycardie	Soms
Bloedvataandoeningen	opvlieger	Soms
	hypertensie	Niet bekend
	vasculitis	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	dyspneu	Soms
	hoesten; pharyngolaryngeale pijn; epistaxis	Niet bekend
Maag-darmstelselaandoeningen	diarree	Vaak
	abdominaal ongemak; abdominale distensie; buikpijn; pijn laag in de onderbuik; bovenbuikpijn; constipatie; dyspepsie; flatulentie; frequente darmbewegingen; gastritis; nausea; maagongemak.	Soms
	pancreatitis; gastro-oesofageale refluxziekte; oprisping; braken; droge mond	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	hepatitis; cholelithiase; cholecystitis; cholestase; fataal en niet-fataal leverfalen	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	acne; urticaria	Soms
	alopecia; huiduitslag; pruritus; erythema multiforme; angioneurotisch oedeem; bulleuze dermatitis waaronder erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse	Niet bekend
	lichenoides geneesmiddelreactie	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	myalgie	Vaak
	artralgie; rugpijn; spierversmoeding; spierspasmen; spierzwakte; pijn in extremiteit	Soms
	myopathie/rabdomyolyse; spierscheur; tendinopathie, soms gecompliceerd door ruptuur; nekpijn; gewrichtszwelling; myositis; lupusachtig	Niet bekend

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
	syndroom; immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4)	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	gynaecomastie	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie; vermoeidheid; malaise; oedeem	Soms
	borstkaspijn; pijn; perifeer oedeem; pyrexie	Niet bekend
Onderzoeken	ALAT en/of ASAT verhoogd; alkalische fosfatase verhoogd; bloed creatinefosfokinase verhoogd; gamma-glutamyltransferase verhoogd; leverenzym verhoogd; leverfunctietest abnormaal; gewicht verhoogd	Soms
	witte bloedcellen urine positief	Niet bekend

Laboratoriumwaarden

In onderzoek naar gelijktijdige toediening was de incidentie van klinisch belangrijke verhogingen van serumtransaminasen (ALAT en/of ASAT $\geq 3 \times$ ULN, opeenvolgend) voor de met ezetimibe/atorvastatine behandelde patiënten 0,6%. Deze verhogingen waren over het algemeen asymptomatisch, gingen niet met cholestase gepaard, en keerden vanzelf of na stopzetten van de behandeling naar de uitgangswaarden terug (zie rubriek 4.4).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met sommige statines:

- seksuele disfunctie
- 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/m², 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Bij overdosering moeten symptomatische en ondersteunende maatregelen worden genomen.

Leverfunctietesten moeten uitgevoerd worden en CK-waarden in serum moeten 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 van 5.000 mg/kg ezetimibe bij ratten en muizen en 3.000 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: lipidenmodificerende middelen, HMG-CoA-reductaseremmers in combinatie met andere lipidenmodificerende middelen, ATC-code: C10BA05.

Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics (ezetimibe/atorvastatine) is een lipidenverlagend product dat de intestinale absorptie van cholesterol en aanverwante plantsterolen selectief remt en de endogene synthese van cholesterol remt.

Werkingsmechanisme

'Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics'

Cholesterol komt door intestinale absorptie en endogene synthese in het plasma.

Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics bevat ezetimibe en atorvastatine, twee lipidenverlagende 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 cholesterolverlagende stoffen (bijvoorbeeld statines, galzuurbindende sequestranten [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 fytoosterolen.

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 afgeeft; statines verminderen de cholesterol synthese 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, ethinylestradiol, 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 afgifte aan 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 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 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 lipidenverlagende geneesmiddelen.

In een dosis-respons-studie 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 vergelijkbaar bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie, niet-familiaire vormen van hypercholesterolemie en gemengde hyperlipidemie; waaronder patiënten met niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In gecontroleerd klinisch onderzoek gaf ezetimibe/atorvastatine bij patiënten met hypercholesterolemie een significante verlaging van het totaal-C, LDL-C, Apo-B en TG, en een verhoging van het 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 gelijktijdige toediening van 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 gaf een significant grotere verlaging van het totaal-C, LDL-C, TG en non-HDL-C en een significante verhoging van HDL-C dan met alleen atorvastatine (zie tabel 4).

Tabel 4
Respons op ezetimibe/atorvastatine bij patiënten met primaire hyperlipidemie
(gemiddelde^a % verandering na 12 weken t.o.v. onbehandelde baseline^b)

Behandeling (dagelijkse dosis)	N	Totaal-C	LDL-C	Apo-B	TG^a	HDL-C	Non-HDL-C
Gepoolde gegevens (alle doses ezetimibe/atorvastatine) ^c	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Gepoolde 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 (mg/mg)							
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. baseline

^b Baseline – gebruikt geen lipidenverlagend middel

^c Ezetimibe/atorvastatine, gepoolde doses (10/10-10/80 mg) gaf een significante verlaging van het totaal-C, LDL-C, Apo-B, TG en non-HDL-C en een significante verhoging van het HDL-C *versus* alle gepoolde doses atorvastatine (10 – 80 mg).

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

Ezetimibe/atorvastatine 10 mg/20 mg was significant meer effectief dan een verdubbeling van de dosis atorvastatine naar 40 mg bij het verder verlagen van totaal-C (-20% vs. -7%), LDL-C (-31% vs. -11%), Apo B (-21% vs. -8%) en non-HDL-C (-27% vs. -10%). Resultaten voor HDL-C en TG tussen de twee behandelingsgroepen waren niet significant verschillend. Daarnaast kregen significant meer patiënten die ezetimibe/atorvastatine 10 mg/20 mg kregen, een LDL-C $< 2,6$ mmol/l, in vergelijking met diegenen die atorvastatine 40 mg kregen, 84% vs. 49%.

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

Ezetimibe/atorvastatine 10 mg/40 mg was significant meer effectief dan het verdubbelen van de dosis atorvastatine naar 80 mg bij het verder verlagen van totaal-C (-17% vs. -7%), LDL-C (-27% vs. -11%), Apo B (-18% vs. -8%), TG (-12% vs. -6%) en non-HDL-C (-23% vs. -9%). Resultaten voor HDL-C tussen de twee behandelingsgroepen waren niet significant verschillend. Daarnaast kregen significant meer patiënten die ezetimibe/atorvastatine 10 mg/40 mg kregen, een LDL-C $< 1,8$ mmol/l, in vergelijking met diegenen die atorvastatine 80 mg kregen, 74% vs. 32%.

In een placebogecontroleerd, 8 weken durend onderzoek, werden 308 patiënten met hypercholesterolemie, die atorvastatine kregen en niet op het *National Cholesterol Education Program* (NCEP) LDL-C doel zaten (LDL-C doel gebaseerd op baseline LDL-C en coronaire hartziekte risicostatus) gerandomiseerd naar ofwel ezetimibe 10 mg of placebo als aanvulling op hun lopende atorvastatinebehandeling.

Onder de patiënten die niet op het LDL-C doel (~83%) bij baseline zaten, bereikten significant meer patiënten die gelijktijdig ezetimibe met atorvastatine kregen hun LDL-C doel in vergelijking met patiënten die gelijktijdig placebo met atorvastatine kregen: 67% vs. 19%. Ezetimibe toegevoegd aan atorvastatinebehandeling verlaagde LDL-C significant meer dan de placebo toegevoegd aan atorvastatinebehandeling: 25% vs. 4%. Ezetimibe toegevoegd aan atorvastatinebehandeling verlaagde ook significant totaal-C, Apo B en TG vergeleken met de placebo toegevoegd aan atorvastatinebehandeling.

In een gecontroleerd, 12 weken durend 2 fasen-onderzoek werden 1.539 patiënten met een hoog cardiovasculair risico en een LDL-C tussen 2,6 en 4,1 mmol/l, die al dagelijks atorvastatine 10 mg kregen, gerandomiseerd naar: atorvastatine 20 mg, rosuvastatine 10 mg, of ezetimibe/atorvastatine 10 mg/10 mg. Na 6 weken behandeling (fase I), werden patiënten die atorvastatine 20 mg innamen en die niet een LDL-C $< 2,6$ mmol/l bereikten overgeschakeld op ofwel atorvastatine 40 mg of ezetimibe/atorvastatine 10 mg/20 mg gedurende 6 weken (fase II), en patiënten die tijdens fase I rosuvastatine 10 mg innamen werden overgeschakeld op ofwel rosuvastatine 20 mg of

ezetimibe/atorvastatine 10 mg/20 mg. Verlagen in LDL-C en vergelijkingen tussen de ezetimibe/atorvastatine-groep en andere behandelingsgroepen die onderzocht werden worden weergegeven in tabel 5.

Tabel 5
Respons op ezetimibe/atorvastatine* bij hoog-risico patiënten met een LDL-C tussen 2,6 en 4,1 mmol/l met dagelijks atorvastatine 10 mg bij baseline

Behandeling	N	Percentage verschil t.o.v. baseline [†]					
		Totaal-C	LDL-C	Apo B	TG [‡]	HDL-C	Non-HDL-C
Fase I							
Overgeschakeld van atorvastatine 10 mg							
Ezetimibe/atorvastatine 10 mg/10 mg	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							
Overgeschakeld van atorvastatine 20 mg							
Ezetimibe/atorvastatine 10 mg/20 mg	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Atorvastatine 40 mg	124	-3,8 ^p	-6,9 ^p	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 ^p
Overgeschakeld van rosuvastatine 10 mg							
Ezetimibe/atorvastatine 10 mg/20 mg	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Rosuvastatine 20 mg	205	-4,5 ^p	-7,5 ^p	-4,1 ^p	-3,2 ^b	+0,8	-6,4 ^p

* Gelijktijdige toediening van ezetimibe en atorvastatine equivalent aan ezetimibe/atorvastatine 10 mg/10 mg of ezetimibe/atorvastatine 10 mg/20 mg

[†] 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 op basis van model en uitgedrukt als (geometrisch gemiddelde - 1) vermenigvuldigd met 100

[§] p < 0,001 vs ezetimibe/atorvastatine 10 mg/10 mg

[¶] p < 0,01 vs ezetimibe/atorvastatine 10 mg/10 mg

[#] p < 0,05 vs ezetimibe/atorvastatine 10 mg/10 mg

^p p < 0,001 vs ezetimibe/atorvastatine 10 mg/20 mg

^b p < 0,05 vs ezetimibe/atorvastatine 10 mg/20 mg

Tabel 5 bevat geen gegevens waarin de effecten vergeleken worden van ezetimibe/atorvastatine 10 mg/10 mg of 10 mg/20 mg ten opzichte van hogere doses dan atorvastatine 40 mg of rosuvastatine 20 mg.

In een placebogecontroleerd onderzoek, het *Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol-Lowering* (MIRACL)-onderzoek, werden patiënten met acuut coronair syndroom (non Q-golf MI of onstabiele angina) gerandomiseerd naar atorvastatine 80 mg per dag (n = 1.538) of placebo (n = 1.548). De behandeling werd gestart tijdens de acute fase na ziekenhuisopname en duurde 16 weken. Behandeling met 80 mg atorvastatine per dag gaf een vermindering van 16% (p = 0,048) van het risico op het gecombineerde primaire eindpunt: sterfte door alle oorzaken, niet-fataal MI, reanimatie na hartstilstand of angina pectoris met aanwijzingen van myocardischemie die ziekenhuisopname vereiste. Dit was voornamelijk te danken aan een reductie van 26% van hernieuwde ziekenhuisopname voor angina pectoris met aanwijzingen van myocardischemie (p = 0,018).

Ezetimibe/Atorvastatine bevat atorvastatine. In een placebogecontroleerd onderzoek, de *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm* (ASCOT-LLA), werd het effect van atorvastatine 10 mg bepaald op fatale en niet-fatale coronaire hartziekte bij 10.305 patiënten met

hypertensie, 40 – 80 jaar oud, met een TC-spiegel $\leq 6,5$ mmol/l en die ten minste drie cardiovasculaire risicofactoren hadden, gedurende een mediane follow-upperiode van 3,3 jaar. Atorvastatine 10 mg verlaagde significant ($p < 0,001$) het relatieve risico op: fatale coronaire hartziekte plus niet-fataal MI met 36% (absolute risicoverlaging = 1,1%); totaal aantal cardiovasculaire voorvallen en revascularisatieprocedures met 20% (absolute risicoverlaging = 1,9%) en totaal aantal coronaire voorvallen met 29% (absolute risicoverlaging = 1,4%).

In een placebogecontroleerd onderzoek, de *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS), werd het effect van atorvastatine 10 mg op eindpunten voor cardiovasculaire ziekte onderzocht bij 2.838 patiënten, 40 - 75 jaar oud, met diabetes type 2, een of meer cardiovasculaire risicofactoren, LDL $\leq 4,1$ mmol/l en TG $\leq 6,8$ mmol/l, gedurende een mediane follow-upperiode van 3,9 jaar. Atorvastatine 10 mg verlaagde significant ($p < 0,05$): het aantal belangrijke cardiovasculaire voorvallen met 37% (absolute risicoverlaging = 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 ezetimibe/simvastatine, gerandomiseerd, dubbelblind, actieve-controle multicenteronderzoek 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 naar of ezetimibe/simvastatine 10 mg/40 mg ($n = 9.067$) of simvastatine 40 mg ($n = 9.077$) en gevolgd voor een mediane periode van 6,0 jaar.

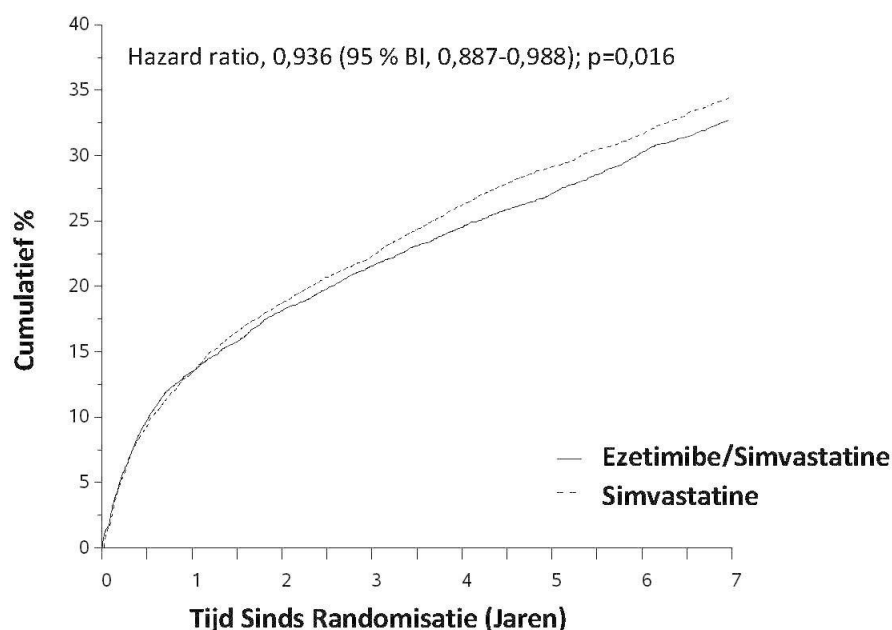
De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 63,6 jaar; 76% was man, 84% was blank en 27% was diabeet. De gemiddelde LDL-C-waarde tijdens het voorval dat kwalificerend was voor het onderzoek was 80 mg/dl (2,1 mmol/l) voor diegenen die een lipidenverlagende therapie kregen ($n = 6.390$) en 101 mg/dl (2,6 mmol/l) voor diegenen die geen eerdere lipidenverlagende therapie kregen ($n = 11.594$). Voorafgaande aan de hospitalisatie wegens het kwalificerende ACS voorval kreeg 34% van de patiënten een statinetherapie. Na één jaar was het gemiddelde LDL-C, voor patiënten die therapie bleven volgen, 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) in de ezetimibe/simvastatine-groep en 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) in de simvastatine monotherapiegroep.

Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire dood, ernstige coronaire voorvallen (*major coronary events* [MCE]; gedefinieerd als niet-fataal myocardinfarct, hospitalisatie wegens gedocumenteerde instabiele angina pectoris, of elke coronaire revascularisatieprocedure die ten minste 30 dagen na toewijzing aan gerandomiseerde behandeling voorkwam), en niet-fatale beroerte. Het onderzoek toonde aan dat behandeling met ezetimibe/simvastatine een extra voordeel opleverde bij het verlagen van het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire dood, MCE en niet-fatale beroerte vergeleken met simvastatine alleen (relatieve risicoverlaging van 6,4%, $p = 0,016$). Het primaire eindpunt kwam voor bij 2.572 van de 9.067 patiënten (7-jaar-Kaplan-Meier [KM]-waarde van 32,72%) in de ezetimibe/simvastatine-groep en bij 2.742 van de 9.077 patiënten (7-jaar-KM-waarde van 34,67%) in de groep behandeld met alleen simvastatine (zie figuur 1 en tabel 6). Het wordt verwacht dat dit extra voordeel vergelijkbaar is 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 bij de ezetimibe/simvastatine-groep 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, baselinelipidenwaarden, eerdere statinetherapie, eerdere beroerte en hypertensie.

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



Aantal resterende patiënten ("at risk")

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

Tabel 6

Ernstige coronaire voorvallen per behandelingsgroep bij alle gerandomiseerde patiënten in IMPROVE-IT

Uitkomst	Ezetimibe/simvastatine 10/40 mg* (N = 9.067)		Simvastatine 40 mg† (N = 9.077)		Hazard Ratio (95%-BI)	p-waarde
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
Primair samengesteld werkzaamheidseindpunt						
(CV dood, 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 primair samengesteld eindpunt en geselecteerde werkzaamheidseindpunten (eerste gebeurtenissen van genoemd voorval op elk moment)						
Cardiovasculaire dood	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Ernstig coronaire voorval:						
Niet-fataal MI	945	12,77%	1.083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Hospitalisatie vereisende instabiele angina pectoris	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, 0,949)	0,010

* 6% werd omhoog getitreerd naar ezetimibe/simvastatine 10 mg/80 mg.

† 27% werd omhoog getitreerd naar simvastatine 80 mg.

‡ Kaplan-Meier schatting bij 7 jaar.

Homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH)

Een dubbelblind, gerandomiseerd, 12 weken durend onderzoek werd verricht bij patiënten met een klinische en/of genotypische HoFH-diagnose.

Gegevens werden geanalyseerd uit een subgroep patiënten (n = 36) die bij baseline atorvastatine 40 mg kregen. Verhoging van de dosis atorvastatine van 40 naar 80 mg (n = 12) gaf een verlaging van het LDL-C van 2% ten opzichte van atorvastatine 40 mg bij baseline. Gelijktijdige toediening van ezetimibe met atorvastatine equivalent aan ezetimibe/atorvastatine (10 mg/40 mg en 10 mg/80 mg gepoold, n = 24) gaf een vermindering van het LDL-C van 19% ten opzichte van atorvastatine 40 mg bij baseline. Bij deze patiënten die gelijktijdig ezetimibe en atorvastatine toegediend kregen,

equivalent aan ezetimibe/atorvastatine (10 mg/80 mg, n = 12), werd een LDL-C-verlaging van 25% ten opzichte van atorvastatine 40 mg bij baseline verkregen.

In aanmerking komende patiënten (n = 35), die bij baseline atorvastatine 40 mg kregen, werden na afronding van het 12 weken durend onderzoek toegewezen aan gelijktijdige toediening van ezetimibe met atorvastatine equivalent aan ezetimibe/atorvastatine 10 mg/40 mg, gedurende een maximum van 24 additionele maanden. Na ten minste 4 weken behandeld te zijn kon de dosis atorvastatine verdubbeld worden tot een maximumdosis van 80 mg. Aan het einde van de 24 maanden leverde ezetimibe/atorvastatine (10 mg/40 mg en 10 mg/80 mg gepoold) een verlaging van LDL-C op die consistent was met de verlaging geconstateerd tijdens het 12 weken durende onderzoek.

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 met hypercholesterolemie en gemengde hyperlipidemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics

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

Absorptie

Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics

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

Ezetimibe

Na orale toediening wordt ezetimibe snel geabsorbeerd en in hoge mate geconjugeerd naar een 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 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 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 respectievelijk 99,7% en 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 respectievelijk ongeveer 10 tot 20% en 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 ¹⁴C-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 respectievelijk in de feces en urine teruggevonden gedurende een verzamelperiode van 10 dagen. Na 48 uur was er geen radioactiviteit meer detecteerbaar in het plasma.

Atorvastatine

Atorvastatine wordt voornamelijk uitgescheiden in de gal na hepatisch en/of extrahepatisch metabolisme. Atorvastatine lijkt echter 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.

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 is ook geïdentificeerd als een substraat van de effluxtransporters *multi-drug resistance protein 1* (MDR1) 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 pediatrie patiënten < 6 jaar. Er is klinische ervaring met pediatrie en adolescente patiënten, waaronder patiënten met HoFH of sitosterolemie.

Atorvastatine

In een open-label onderzoek van 8 weken werden pediatrie 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 ≥ 4 mmol/l eenmaal daags behandeld met respectievelijk 5 of 10 mg atorvastatine kauwtabletten of met 10 mg of 20 mg atorvastatine filmomhulde tabletten. Het lichaamsgewicht was de enige significante co-variabele in het populatie-PK-model voor atorvastatine.

De schijnbare orale klaring van atorvastatine bij pediatrie proefpersonen 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 (≥ 65 jaar) dan bij jongeren (18 tot 45 jaar). De LDL-C-verlaging en het veiligheidsprofiel zijn voor ouderen en jongere proefpersonen die met ezetimibe worden behandeld vergelijkbaar.

Atorvastatine

Plasmaconcentraties van atorvastatine en haar actieve metabolieten zijn bij gezonde oudere proefpersonen 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 leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score > 9) niet bekend zijn, wordt ezetimibe voor deze patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 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 van 10 mg ezetimibe bij patiënten met ernstig nierlijden ($n = 8$; gemiddelde $CrCl \leq 30$ ml/min/1,73 m²), 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 ongeveer 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 het transporteiwit OATP1B1 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 codeert voor OATP1B1 (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/atorvastatine

In een 3 maanden durend onderzoek bij ratten en honden naar gelijktijdige toediening van ezetimibe en atorvastatine waren de waargenomen toxische effecten in essentie die welke normaliter met statines gepaard gaan. De statineachtige histopathologische bevindingen waren beperkt tot de lever. Sommige toxische effecten waren sterker dan die welke bij behandeling met statines alleen werden waargenomen. Dit wordt toegeschreven aan farmacokinetische en/of farmacodynamische interacties na gelijktijdige toediening.

Gelijktijdige toediening van ezetimibe en atorvastatine in drachtige ratten in de groep met de hoge dosis (1.000/108,6 mg/kg) ezetimibe/atorvastatine toonde een aan het onderzochte middel gerelateerde toename van de skeletvariatie 'verminderde ossificatie van de sternebrae' aan. Dit is mogelijk gerelateerd aan 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).

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

Ezetimibe

Bij dierstudies naar de chronische toxiciteit van ezetimibe werd niet vastgesteld dat doelorganen 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 doses 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 1.000 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 (resultierend in 6-11 maal de $AUC_{0-24\text{uur}}$ 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 was het niet teratogeen. Bij voor het moerdier toxische doses werd echter wel foetale toxiciteit waargenomen bij ratten en konijnen. Tijdens blootstelling van de moerdieren 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Hypromellose
Natriumlaurylsulfaat
Magnesiumstearaat
Rood ijzeroxide (E172)
Calciumcarbonaat
Hydroxypropylcellulose
Polysorbaat 80
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Filmomhulling

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol 4000
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

oPA/Al/PVC//Al blisterverpakkingen met 30, 90 of 100 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

Althera Laboratories Limited
D1 Swords Enterprise Park
Feltrim Road
Swords

Co. Dublin K67 T868
Ierland

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

Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 10 mg/10 mg filmomhulde tabletten: BE665235

Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 10 mg/20 mg filmomhulde tabletten: BE665236

Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 10 mg/40 mg filmomhulde tabletten: BE665237

Ezetimibe/Atorvastatine Althera Generics 10 mg/80 mg filmomhulde tabletten: BE665238

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27/10/2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 10/2025