FASS

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för patienter som har provat generisk statin och inte uppnått behandlingsmålet.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg ezetimib och 10, 20, 40 eller 80 mg atorvastatin (som atorvastatinkalciumtrihydrat).

Hjälpämne(n) med känd effekt:
En 10 mg/10 mg filmdragerad tablett innehåller 153 mg laktos.
En 10 mg/20 mg filmdragerad tablett innehåller 179 mg laktos.
En 10 mg/40 mg filmdragerad tablett innehåller 230 mg laktos.
En 10 mg/80 mg filmdragerad tablett innehåller 334 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

10 mg/10 mg tablett: kapselformade, bikonvexa, vita till benvita filmdragerade tabletter, 12,74 mm x 5,10 mm, märkta med ”257” på en sida.
10 mg/20 mg tablett: kapselformade, bikonvexa, vita till benvita filmdragerade tabletter, 14,48 mm x 5,79 mm, märkta med ”333” på en sida.
10 mg/40 mg tablett: kapselformade, bikonvexa, vita till benvita filmdragerade tabletter, 16,38 mm x 6,27 mm, märkta med ”337” på en sida.
10 mg/80 mg tablett: kapselformade, bikonvexa, vita till benvita filmdragerade tabletter, 19,05 mm x 7,94 mm, märkta med ”357” på en sida.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Prevention av kardiovaskulära händelser
Atozet är indicerat för att minska risken för kardiovaskulära händelser (se avsnitt 5.1) hos patienter med kranskärlssjukdom som har akut koronarsyndrom (AKS) i sjukdomshistorien. Atozet kan användas både till patienter som tidigare behandlats med en statin och till patienter som inte tidigare behandlats med statin.

Hyperkolesterolemi
Atozet är indicerat som tilläggsterapi till diet till patienter med primär (heterozygot familjär och icke-familjär) hyperkolesterolemi eller kombinerad hyperlipidemi när användning av ett kombinationspreparat anses lämpligt:

- patienter som inte är adekvat kontrollerade med en statin enbart
- patienter som redan behandlas med en statin och ezetimib

Homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH)
Atozet är indicerat som tilläggsterapi till diet hos vuxna med HoFH. Patienter kan även få andra kompletterande behandlingar (t ex low-density lipoprotein (LDL) aferes).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering
Hyperkolesterolemioch/eller kranskärlssjukdom (med AKS i sjukdomshistorien)
Patienten bör få lämplig lipidsänkande diet och fortsätta med denna diet under behandlingen med Atozet.

Dosintervallet för Atozet är 10 mg/10 mg/dag till 10 mg/80 mg/dag. Den vanliga dosen är 10 mg/10 mg en gång dagligen. Patientens nivå av low-density lipoprotein kolesterol (LDL-C), risk för kranskärlssjukdom och svar på pågående kolesterolsänkande terapi bör tas i beaktande vid behandlingsstart och dosändring.

Dosen av Atozet bör individualiseras baserat på den kända effekten av de olika styrkorna av Atozet (se avsnitt 5.1, tabell 4) och svaret på den pågående kolesterolsänkande terapin. Dosjustering bör göras i intervaller om 4 veckor eller mer.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi
Den rekommenderade dosen av Atozet till patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi är 10 mg/10 mg till

10 mg/80 mg dagligen. Atozet kan användas som ett komplement till andra lipidsänkande behandlingar (t ex LDL-aferes) hos dessa patienter eller om sådan behandling inte finns tillgänglig.

Samtidig behandling med andra läkemedel
Dosering av Atozet bör ske antingen ≥2 timmar innan eller ≥4 timmar efter administrering av ett gallsyrabindande preparat.

Till patienter som tar de antivirala läkemedlen elbasvir/grazoprevir mot hepatit C samtidigt med Atozet ska dosen Atozet inte överstiga 10 mg/20 mg/dag (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt av Atozet hos barn har ännu inte fastställts (se avsnitt 5.2). Inga data finns tillgängliga.

Nedsatt leverfunktion
Atozet bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Atozet är kontraindicerat hos patienter med aktiv leversjukdom (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt
Atozet ges peroralt. Atozet kan administreras som en engångsdos när som helst under dagen, med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Behandling med Atozet är kontraindicerat under graviditet och amning och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel (se avsnitt 4.6).

Atozet är kontraindicerat hos patienter med aktiv leversjukdom eller kvarstående förhöjning av serumtransaminaser som överstiger 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet utan känd orsak (upper limit of normal; ULN).

Atozet är kontraindicerat hos patienter som behandlas med de antivirala läkemedlen glekaprevir/pibrentasvir mot hepatit C.

4.4 Varningar och försiktighet

Myopati/rabdomyolys

Efter marknadsintroduktionen av ezetimib har fall av myopati och rabdomyolys rapporterats. De flesta patienter som utvecklade rabdomyolys tog en statin tillsammans med ezetimib. Rabdomyolys har dock rapporterats i mycket sällsynta fall dels under monoterapi med ezetimib och dels då ezetimib administrerats tillsammans med andra läkemedel som är kända för att öka risken för rabdomyolys.

Atozet innehåller atorvastatin. Atorvastatin kan, liksom andra HMG-CoA-reduktashämmare, i sällsynta fall påverka skelettmuskulaturen och orsaka myalgi, myosit och myopati som kan utvecklas till rabdomyolys, ett potentiellt livshotande tillstånd som kännetecknas av markant förhöjda kreatinfosfokinas (CPK)-nivåer (> 10 gånger ULN), myoglobinemi och myoglobinuri som kan leda till njursvikt.

Före behandling
Atozet bör förskrivas med försiktighet hos patienter med predisponerande faktorer för rabdomyolys. CPK-nivån ska i följande situationer mätas innan behandling påbörjas:

- nedsatt njurfunktion,
- hypotyreoidism,
- vid muskelsjukdom eller ärftlig disposition för sådan,
- tidigare muskeltoxicitet i samband med statin eller fibratbehandling,
- anamnes på leversjukdom och/eller vid hög alkoholkonsumtion,
- hos äldre (> 70 år) ska behovet av mätningar övervägas grundat på andra förekommande predisponerande faktorer för rabdomyolys,
- situationer när ökade plasmakoncentrationer kan uppstå, t ex interaktioner (se avsnitt 4.5) och särskilda patientgrupper inklusive genetiska subpopulationer (se avsnitt 5.2).

I dessa situationer ska risken med behandling vägas mot förväntad nytta och klinisk uppföljning rekommenderas.

Om CPK-nivåerna är signifikant förhöjda vid insättande (> 5 gånger ULN), bör behandling inte påbörjas.

Mätning av kreatinfosfokinas
Kreatinfosfokinas (CPK) bör inte mätas efter ansträngande träning eller när andra möjliga orsaker till förhöjt CPK föreligger, eftersom utvärderingen av värdet då försvåras. Om CPK-nivåerna är signifikant förhöjda vid insättande (> 5 gånger ULN) bör ny analys ske inom 5–7 dagar för att bekräfta resultaten.

Under behandling

- patienten måste informeras om att omedelbart rapportera muskelsmärta, kramper eller muskelsvaghet, speciellt vid samtidig sjukdomskänsla eller feber, eller om tecken och symtom i musklerna fortsätter efter att behandlingen med Atozet avslutats.
- om dessa symtom uppträder under behandling med Atozet ska halten av CPK mätas. Om värdet visas vara signifikant förhöjt (> 5 gånger ULN), bör behandlingen avbrytas.
- vid allvarliga muskulära symtom vilka orsakar dagliga besvär bör avbrytande av behandlingen övervägas, även om CPK-förhöjningen är ≤ 5 gånger ULN
- om symtomen försvinner och CPK-nivåerna återgår till de normala kan återinsättning av Atozet eller insättning av annat statininnehållande läkemedel övervägas med lägsta dos och under noggrann övervakning
- behandling med Atozet måste avbrytas om kliniskt signifikant ökning av CPK-nivåer (> 10 gånger ULN) uppträder, eller om rabdomyolys diagnostiseras eller misstänks
- immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med vissa statiner har rapporterats i sällsynta fall. Kliniskt kännetecknas IMNM av kvarstående proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinas i serum, som kvarstår trots utsatt statinbehandling.

På grund av komponenten atorvastatin i Atozet ökar risken för rabdomyolys när Atozet ges tillsammans med vissa läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av atorvastatin, såsom potenta hämmare av CYP3A4 eller transportproteiner (t ex ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol,

vorikonazol, itrakonazol, posakonazol och hiv-proteashämmare inkluderande ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir etc.). Risken för myopati kan också öka vid samtidig användning av gemfibrozil och andra fibratsyraderivat, antivirala läkemedel för behandling av hepatit C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), erytromycin eller niacin. Om möjligt ska andra behandlingar (icke-interagerande) övervägas i stället för dessa läkemedel (se avsnitt 4.8).

I de fall då samtidig administrering av dessa läkemedel med Atozet är nödvändig, ska nytta och risk med samtidig behandling noga övervägas. När patienter behandlas med läkemedel som höjer plasmakoncentrationen av atorvastatin bör en lägre maximaldos av Atozet rekommenderas. Dessutom bör en lägre startdos av Atozet övervägas vid samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare och lämplig klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas (se avsnitt 4.5).

Atorvastatin ska inte ges tillsammans med systemiska formuleringar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad fusidinsyrabehandling. Hos patienter där behandling med systemisk fusidinsyra anses nödvändig, bör statinbehandling avbrytas under hela behandlingsperioden med fusidinsyra. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (även några dödsfall) hos patienter som behandlats med denna kombination (se avsnitt 4.5). Patienten bör rådas att omgående söka medicinsk rådgivning om de upplever några symtom som muskelsvaghet, -smärta eller -ömhet.

Statinbehandling kan återupptas 7 dagar efter den sista dosen av fusidinsyra.

I enstaka fall, när förlängd behandling med systemisk fusidinsyra är nödvändig, såsom vid behandling av svåra infektioner, bör behovet av samtidig administrering av Atozet och fusidinsyra övervägas från fall till fall och under noggrann medicinsk övervakning.

Daptomycin

Fall med myopati och/eller rabdomyolys har rapporterats vid samtidig behandling med HMG-CoA reduktashämmare (t ex atorvastatin och ezetimib/atorvastatin) och daptomycin. Försiktighet bör iakttas vid samtidig förskrivning av HMG-CoA reduktashämmare och daptomycin, eftersom båda substanserna var för sig kan orsaka myopati och/eller rabdomyolys. Ett tillfälligt utsättande av Atozet bör övervägas hos patienter som sätts in på daptomycin, såvida inte nyttan av en samtidig administrering överväger risken. Läs daptomycins produktresumé för att inhämta mer information beträffande den potentiella interaktionen med HMG-CoA reduktashämmare (t ex atorvastatin respektive ezetimib/atorvastatin) och för ytterligare vägledning beträffande övervakning. (se avsnitt 4.5).

Myasthenia gravis och okulär myasthenia

I ett fåtal fall har statiner rapporterats inducera eller förvärra redan befintlig myasthenia gravis eller okulär myasteni (se avsnitt 4.8). Atozet ska sättas ut om symtomen förvärras. Återkomst av besvären har rapporterats när samma eller en annan statin (åter-)insattes.

Leverenzymer

I kontrollerade studier där patienter erhållit ezetimib tillsammans med atorvastatin har upprepade transaminasstegringar (≥3 × ULN) observerats (se avsnitt 4.8).

Leverfunktionsprover ska tas innan behandling inleds och därefter periodvis. Patienter som utvecklar tecken eller symtom som tyder på leverskada ska undersökas med avseende på leverfunktionen. Patienter som utvecklar förhöjda transaminasvärden ska följas noggrant tills nivåerna återgått till det normala. Om förhöjda transaminasnivåer över 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN) kvarstår, rekommenderas dosminskning eller utsättande av Atozet.

Atozet bör användas med försiktighet hos patienter med hög alkoholkonsumtion och/eller leversjukdom i anamnesen.

Nedsatt leverfunktion

Då effekterna av ökad exponering av ezetimib hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion inte är kända, rekommenderas inte Atozet till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Fibrater

Säkerhet och effekt av ezetimib givet tillsammans med fibrater har inte fastställts. Atozet rekommenderas därför inte vid samtidig behandling med fibrater (se avsnitt 4.5).

Ciklosporin

Försiktighet bör iakttas vid insättande av Atozet tillsammans med ciklosporin. Koncentrationer av ciklosporin bör övervakas hos patienter som får Atozet och ciklosporin (se avsnitt 4.5).

Antikoagulantia

Om Atozet ges under pågående behandling med warfarin, någon annan antikoagulant i kumaringruppen eller fluindion bör International Normalised Ratio (INR) följas noga (se avsnitt 4.5).

Strokeprevention genom aggressiv reduktion av kolesterolnivåer (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels; SPARCL)

Vid en post-hoc-analys av subtyper av stroke hos patienter utan kranskärlssjukdom som nyligen haft en stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA), sågs en högre incidens av hemorragisk stroke hos patienter behandlade med 80 mg atorvastatin jämfört med placebo. Den ökade risken sågs i synnerhet hos patienter med hemorragisk stroke eller lakunär infarkt i anamnesen vid studiestart. Nytta-riskbalansen för atorvastatin 80 mg är inte fastställd för patienter med hemorragisk stroke eller lakunär infarkt i anamnesen. Den potentiella risken för hemorragisk stroke ska noga övervägas före behandlingsstart (se avsnitt 5.1).

Interstitiell lungsjukdom

Sällsynta fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats med vissa statiner, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Sjukdomen kännetecknas av symtom som dyspné, torrhosta och försämrat allmäntillstånd (såsom trötthet, viktnedgång och feber). Om man misstänker att en patient har utvecklat interstitiell lungsjukdom bör statinbehandlingen avbrytas.

Diabetes mellitus

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodglukos. Detta kan hos vissa patienter, med hög risk att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver diabetesbehandling.

Denna risk uppvägs emellertid av statiners minskning av vaskulär risk och är därför inte ett skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, förhöjda triglycerider, hypertension) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande nationella föreskrifter.

Hjälpämnen
Atozet innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption.

Atozet innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill natriumfritt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Flera mekanismer kan bidra till potentiella interaktioner med HMG-CoA-reduktashämmare. Läkemedel eller naturläkemedel som hämmar vissa enzymer (t ex CYP3A4) och/eller signalvägar för transportörer (t ex OATP1B) kan öka koncentrationen av atorvastatin i plasma och kan leda till en ökad risk för myopati/rabdomyolys.

Läs produktinformationen för alla andra läkemedel som används samtidigt för att få ytterligare information kring deras potentiella interaktioner med atorvastatin och/eller potentialen för påverkan av enzymer eller transportörer, samt för möjliga justeringar av dos och behandlingsregimer.

Farmakodynamiska interaktioner

Atorvastatin metaboliseras av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) och är substrat till de hepatiska transportproteinerna, organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1) och 1B3 (OATP1B3). Metaboliter av atorvastatin är substrat för OATP1B1. Atorvastatin är också ett substrat till *multi-drug resistance protein 1* (MDR1) och bröstcancerresistensprotein (BCRP), vilket kan begränsa atorvastatins absorption i tarmen och utsöndring via gallan (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering av läkemedel som hämmar CYP3A4 eller transportproteiner kan leda till ökad plasmakoncentration av atorvastatin och en ökad risk för myopati. Risken kan också öka vid samtidig administrering av Atozet och andra läkemedel med potential att orsaka myopati, såsom fibrinsyraderivat och ezetimib (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Atozet

Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion sågs när ezetimib gavs samtidigt med atorvastatin.

Effekter av andra läkemedel på Atozet

Ezetimib

Antacida: Samtidig administrering av antacida minskade absorptionshastigheten för ezetimib, men påverkade inte biotillgängligheten av ezetimib. Den minskade absorptionshastigheten anses inte vara kliniskt signifikant.

Kolestyramin: Samtidig administrering av kolestyramin minskade AUC-medelvärdet för total ezetimib (ezetimib + ezetimibglukuronid) med cirka 55 %. Den ytterligare sänkningen av

LDL-C som beror på tillägg av Atozet till kolestyramin kan reduceras beroende på denna interaktion (se avsnitt 4.2).

Ciklosporin: I en studie på åtta njurtransplanterade patienter med kreatininclearance > 50 ml/min och inställda på en fast dos ciklosporin resulterade en 10 mg engångsdos av ezetimib i en förhöjning av AUC-medelvärdet för total ezetimib med 3,4 gånger (från 2,3 till 7,9 gånger) jämfört med en kontrollgrupp bestående av friska personer (n = 17) från en annan studie, som enbart fick ezetimib. I en annan studie uppvisade en njurtransplanterad patient med svår njurinsufficiens som använde ciklosporin och flera andra läkemedel en 12 gånger högre exponering för total ezetimib jämfört med den samtidiga kontrollgruppen som enbart fick ezetimib. I en cross-over studie med två behandlingsperioder fick tolv friska försökspersoner ezetimib 20 mg dagligen i 8 dagar och en enkeldos om 100 mg ciklosporin dag 7. Detta resulterade i en genomsnittlig ökning på 15 % för ciklosporins AUC (spridningen var från 10 % minskning till 51 % ökning) jämfört med då enbart en 100 mg dos ciklosporin gavs. Någon kontrollerad studie avseende effekt på ciklosporinexponering vid samtidig administrering av ezetimib och ciklosporin hos njurtransplanterade patienter har inte utförts.
Försiktighet bör iakttas vid insättande av Atozet samtidigt med ciklosporin. Ciklosporinkoncentrationer bör övervakas hos patienter som får Atozet och ciklosporin (se avsnitt 4.4).

Fibrater: Samtidig administrering av fenofibrat eller gemfibrozil ökade koncentrationen av total ezetimib med cirka 1,5 respektive 1,7 gånger. Även om dessa ökningar inte anses kliniskt signifikanta rekommenderas inte samtidig behandling med Atozet och fibrater (se avsnitt 4.4).

Atorvastatin

CYP3A4-hämmare: Potenta CYP3A4-hämmare har visat sig leda till markant ökade koncentrationer av atorvastatin (se tabell 1 och specifik information nedan). Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t ex ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, vissa antivirala läkemedel för behandling av HCV (t ex elbasvir/grazoprevir) och hiv-proteashämmare däribland ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc) bör om möjligt undvikas. I fall då samtidig administrering av dessa läkemedel och Atozet inte kan undvikas, bör en lägre start- och maximaldos av Atozet övervägas och lämplig klinisk uppföljning av patienten rekommenderas (se tabell 1).

Måttliga CYP3A4-hämmare (t ex erytromycin, diltiazem, verapamil och flukonazol) kan öka plasmakoncentrationen av atorvastatin (se tabell 1). En ökad risk för myopati har observerats vid användning av erytromycin i kombination med statiner. Interaktionsstudier avseende effekterna av amiodaron eller verapamil på atorvastatin har inte utförts. Både amiodaron och verapamil är kända för att hämma CYP3A4-aktivitet och samtidig administrering med Atozet kan resultera i ökad exponering för atorvastatin. Vid samtidig användning av måttliga CYP3A4-hämmare bör därför en lägre maximaldos av Atozet övervägas och lämplig klinisk uppföljning av patienten rekommenderas. Efter behandlingsstart eller efter dosjusteringar av en hämmare rekommenderas lämplig klinisk uppföljning.

BCRP (Breast Cancer Resistance Protein)-hämmare: Samtidig administrering av läkemedel som hämmar BCRP (t ex elbasvir och grazoprevir) kan leda till ökade plasmakoncentrationer av atorvastatin och en ökad risk för myopati. Därför bör dosjustering av atorvastatin övervägas beroende på den förskrivna dosen. Samtidig administrering av elbasvir och grazoprevir med atorvastatin ökar koncentrationen av atorvastatin i plasma 1,9 gånger (se tabell 1). Därför bör dosen av Atozet inte överstiga 10 mg/20 mg per dag hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som innehåller elbasvir eller grazoprevir (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Cytokrom P450 3A4-inducerare: Samtidig behandling med atorvastatin och inducerare av cytokrom P450 3A4 (t ex efavirenz, rifampicin, johannesört) kan leda till en varierande minskning av plasmakoncentrationerna av atorvastatin. På grund av den dubbla interaktionsmekanismen hos rifampicin (cytokrom P450 3A-induktion samt hämning av transportproteinet OATP1B1 i hepatocyterna), rekommenderas att Atozet och rifampicin intas vid ett och samma tillfälle, eftersom intag av atorvastatin efter administrering av rifampicin har associerats med en signifikant minskning av plasmakoncentrationerna av atorvastatin. Effekten av rifampicin på atorvastatinkoncentrationer i hepatocyter är dock okänt och om samtidig administrering inte kan undvikas, bör effekten på patienten övervakas noggrant.

Transporthämmare: Hämmare av transportproteiner (t ex ciklosporin) kan öka den systemiska exponeringen av atorvastatin (se tabell 1). Effekten på atorvastatinkoncentrationer i hepatocyter vid hämning av leverns upptagningstransportörer är okänd. Om samtidig administrering inte kan undvikas, bör dosen av Atozet

reduceras och klinisk uppföljning av effekten rekommenderas (se tabell 1).

Gemfibrozil/fibrinsyraderivat: Användning av fibrater i monoterapi har ibland associerats med muskelrelaterade händelser, inklusive rabdomyolys. Risken för dessa händelser kan öka vid samtidig användning av fibrinsyraderivat och atorvastatin.

Ezetimib: Användandet av ezetimib i monoterapi har ibland associerats med muskelrelaterade händelser, inklusive rabdomyolys. Risken för dessa händelser kan öka vid samtidig användning av ezetimib och atorvastatin. Lämplig klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.

Kolestipol: Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter sjönk (med cirka 25 %) när kolestipol administrerades tillsammans med atorvastatin. Den lipidreglerande effekten var dock större då atorvastatin och kolestipol gavs tillsammans än då respektive läkemedel gavs var för sig.

Fusidinsyra: Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan öka vid samtidigt intag av systemisk fusidinsyra och statiner. Mekanismen för denna interaktion (om den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller både och) är fortfarande inte känd. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (även några dödsfall) hos patienter som behandlats med denna kombination.

Om behandling med fusidinsyra anses nödvändig, bör behandling med atorvastatin avbrytas under hela behandlingsperioden med fusidinsyra. **Se även avsnitt 4.4.**

Kolkicin: Även om interaktionsstudier med atorvastatin och kolkicin inte har genomförts, har fall av myopati rapporterats när atorvastatin administreras samtidigt med kolkicin. Försiktighet bör därför iakttas när atorvastatin förskrivs samtidigt med kolkicin.

Daptomycin: Risken för myopati och/eller rabdomyolys kan öka vid samtidig administrering av HMG-CoA reduktashämmare och daptomycin. Ett tillfälligt utsättande av Atozet bör övervägas hos patienter som sätts in på daptomycin, såvida inte nyttan av en samtidig administrering överväger risken (se avsnitt 4.4).

Boceprevir: Exponering för atorvastatin ökade vid administrering med boceprevir. När samtidig administrering med Atozet krävs, bör den lägsta möjliga dosen av Atozet övervägas med titrering upp till önskad klinisk effekt vid samtidig övervakning av säkerhet, utan att överskrida en daglig dos på 10 mg/20 mg. För patienter som redan tar Atozet bör dosen av Atozet inte överskrida en daglig dos på 10 mg/20 mg vid samtidig behandling med boceprevir.

Effekter av Atozet på farmakokinetiken för andra läkemedel

Ezetimib

Prekliniska studier har visat att ezetimib inte inducerar de läkemedelsmetaboliserande cytokrom P450-enzymerna. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner sågs mellan ezetimib och läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 och 3A4 eller N-acetyltransferas.

Antikoagulantia: Samtidig administrering av ezetimib (10 mg en gång dagligen) hade ingen signifikant påverkan på biotillgänglighet

en för warfarin och protrombintiden i en studie på tolv friska män. Det finns dock rapporter, efter marknadsintroduktionen, om ökat International Normalised Ratio (INR) hos patienter som fått ezetimib som tillägg till warfarin eller fluindion. Om Atozet ges under pågående behandling med warfarin, något annat antikoagulantium i kumaringruppen eller fluindion ska INR följas noga (se avsnitt 4.4).

Atorvastatin

Digoxin: Vid samtidig administrering av upprepade doser av digoxin och atorvastatin 10 mg ökade steady-state koncentrationen av digoxin något. Patienter som behandlas med digoxin bör följas upp på lämpligt sätt.

Orala antikonceptionsmedel: Samtidig administrering av atorvastatin och p-piller resulterade i ökade plasmakoncentrationer av noretisteron och etinylestradiol.

Warfarin: I en klinisk studie på patienter med kronisk warfarinbehandling, orsakade samtidig administrering av atorvastatin 80 mg dagligen och warfarin en liten minskning på cirka 1,7 sekunder i protrombintid under de första 4 dagarnas dosering. Protrombintiden återgick till den normala inom 15 dagar med atorvastatinbehandling. Även om endast mycket sällsynta fall av kliniskt signifikanta interaktioner med antikoagulantia har rapporterats, bör protrombintiden bestämmas innan Atozet ges till patienter som tar antikoagulantia av kumarintyp, och tillräckligt ofta under tidig behandling för att säkerställa att ingen signifikant förändring av protrombintiden inträffar. När en stabil protrombintid har dokumenterats, kan protrombintiden kontrolleras vid de

intervall som vanligen rekommenderas för patienter som står på kumarinantikoagulantia. Om dosen av Atozet ändras eller avbryts, bör samma förfarande upprepas. Behandling med atorvastatin har inte förknippats med blödning eller med förändringar i protrombintid hos patienter som inte tar antikoagulantia.

Tabell 1
Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på farmakokinetiken av atorvastatin

Samtidigt administrerade läkemedel och dosregim	Atorvastatin		Atozet
	Dos (mg)	Förändring i AUC[&]	Klinisk rekommendation[#]
Tipranavir 500 mg BID/Ritonavir 200 mg BID, 8 dagar (dag 14 till 21)	40 mg på dag 1, 10 mg på dag 20	↑ 9,4-faldig	I de fall då samtidig administrering med Atozet är nödvändig, ska dosen 10 mg/10 mg Atozet dagligen inte överstigas. Klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dag, stabil dos	10 mg OD i 28 dagar	↑ 8,7-faldig	
Lopinavir 400 mg	20 mg OD i 4 dagar	↑ 5,9-faldig	I fall då samtidig administrering

Tabell 1
Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på farmakokinetiken av atorvastatin

Samtidigt administrerade läkemedel och dosregim	Atorvastatin		Atozet
	Dos (mg)	Förändring i AUC[&]	Klinisk rekommendation[#]
BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 dagar			med Atozet är nödvändig, rekommenderas lägre underhållsdoser av Atozet. Vid doser av Atozet som överstiger 10 mg/20 mg, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Klaritromycin 500 mg BID, 9 dagar	80 mg OD i 8 dagar	↑ 4,4-faldig	
Saquinavir 400 mg BID/Ritonavir 300 mg BID från dag 5-7, ökas till 400 mg BID på dag 8, dag 5-18, 30 minuter efter do	40 mg OD i 4 dagar	↑ 3,9-faldig	I fall då samtidig administrering med Atozet är nödvändig, rekommenderas lägre underhållsdoser av Atozet. Vid doser av Atozet

Tabell 1
Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på farmakokinetiken av atorvastatin

Samtidigt administrerade läkemedel och dosregim	Atorvastatin		Atozet
	Dos (mg)	Förändring i AUC[&]	Klinisk rekommendation[#]
sering med atorvastatin			som överstiger 10 mg/40 mg, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Darunavir 300 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 9 dagar	10 mg OD i 4 dagar	↑ 3,3-faldig	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dagar	40 mg SD	↑ 3,3-faldig	
Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 dagar	10 mg OD i 4 dagar	↑ 2,5-faldig	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dagar	10 mg OD i 4 dagar	↑ 2,3-faldig	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dagar	10 mg OD i 28 dagar	↑ 1,7-faldig^	Ingen särskild rekommendation

Tabell 1
Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på farmakokinetiken av atorvastatin

Samtidigt administrerade läkemedel och dosregim	Atorvastatin		Atozet
	Dos (mg)	Förändring i AUC[&]	Klinisk rekommendation[#]
Grapefruktjuice, 240 ml OD*	40 mg SD	↑ 37 %	Samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice och Atozet rekommenderas inte.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dagar	40 mg SD	↑ 51 %	Efter behandlingsstart eller efter dosjusteringar av diltiazem, rekommenderas lämplig klinisk uppföljning av patienterna.
Erytromycin 500 mg QID, 7 dagar	10 mg SD	↑ 33 %^	Lägre maximaldos och klinisk uppföljning av dessa patienter

Tabell 1
Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på farmakokinetiken av atorvastatin

Samtidigt administrerade läkemedel och dosregim	Atorvastatin		Atozet
	Dos (mg)	Förändring i AUC[&]	Klinisk rekommendation[#]
			rekommenderas.
Amlodipin 10 mg, engångsdos	80 mg SD	↑ 18 %	Ingen särskild rekommendation.
Cimetidin 300 mg QID, 2 veckor	10 mg OD i 4 veckor	↓ mindre än 1 %^	Ingen särskild rekommendation.
Antacidasuspension med magnesium och aluminiumhydroxid, 30 ml QID, 2 veckor	10 mg OD i 4 veckor	↓ 35 %^	Ingen särskild rekommendation.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dagar	10 mg i 3 dagar	↓ 41 %	Ingen särskild rekommendation.
Rifampicin 600 mg OD, 7 dagar (samtidig administrering)	40 mg SD	↑ 30 %	Om samtidig administrering inte kan undvikas, rekommenderas

Tabell 1
Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på farmakokinetiken av atorvastatin

Samtidigt administrerade läkemedel och dosregim	Atorvastatin		Atozet
	Dos (mg)	Förändring i AUC[&]	Klinisk rekommendation[#]
			samtidig administrering av Atozet och rifampicin samt klinisk uppföljning.
Rifampicin 600 mg OD, 5 dagar (separerade doser)	40 mg SD	↓ 80 %	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagar	40 mg SD	↑ 35 %	Rekommenderas inte.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dagar	40 mg SD	↑ 3 %	Rekommenderas inte.
Boceprevir 800 mg TID, 7 dagar	40 mg SD	↑ 2,3-faldig	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas

Tabell 1
Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på farmakokinetiken av atorvastatin

Samtidigt administrerade läkemedel och dosregim	Atorvastatin		Atozet
	Dos (mg)	Förändring i AUC[&]	Klinisk rekommendation[#]
			. Dosen av Atozet bör inte överstiga en daglig dos på 10 mg/20 mg vid samtidig behandling med boceprevir.
Elbasvir 50 mg OD/Grazoprevir 200 mg OD, 13 dagar	10 mg SD	↑ 1,94-faldig	Dosen av Atozet ska inte överstiga en daglig dos på 10 mg/20 mg vid samtidig behandling med läkemedel som innehåller elbasvir eller grazoprevir.
Glekaprevir 400 mg	10 mg OD i 7 dagar	↑ 8,3-faldig	Administrering samtidigt med

Tabell 1
Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på farmakokinetiken av atorvastatin

Samtidigt administrerade läkemedel och dosregim	Atorvastatin		Atozet
	Dos (mg)	Förändring i AUC[&]	Klinisk rekommendation[#]
OD/Pibrentasvir 120 mg OD, 7 dagar			produkter som innehåller glekaprevir eller pibrentasvir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

[&] Data som anges som x-faldig förändring utgör ett enkelt förhållande mellan samtidig administrering och enbart atorvastatin (dvs. 1-faldig = ingen förändring). Uppgifterna i % förändring utgör % skillnad jämfört med atorvastatin enbart (dvs. 0 % = ingen förändring)

[#] Se avsnitt 4.4 och 4.5 för klinisk betydelse

[*] Innehåller en eller flera ämnen som hämmar CYP3A4 och kan öka plasmakoncentrationen av läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Intag av ett glas 240 ml grapefruktjuice resulterade också i en minskning av AUC på 20,4 % för den aktiva ortohydroximetaboliten. Stora mängder grapefruktjuice (mer än 1,2 l dagligen i 5 dagar) ökade AUC för atorvastatin 2,5-faldigt och AUC för aktiva (atorvastatin och metaboliter)

[^] Total atorvastatin motsvarande aktivitet

Ökning anges med "↑", minskning som "↓"
OD = en gång dagligen, SD = engångsdos, BID = två gånger dagligen, TID = tre gånger dagligen, QID = fyra gånger dagligen

Tabell 2
Effekt av atorvastatin på farmakokinetiken hos samtidigt administrerade läkemedel

Atorvastatin och dosregim	Samtidigt administrerade läkemedel		Atozet
	Läkemedel/dos (mg)	Förändring i AUC[&]	Klinisk rekommendation.
80 mg OD i 10 dagar	Digoxin 0,25 mg OD, 20 dagar	↑ 15 %	Patienter som tar digoxin bör följas upp på lämpligt sätt.
40 mg OD i 22 dagar	Perorala antikonceptionsmedel OD, 2 månader - noretisteron 1 mg - etinylestradiol 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Ingen särskild rekommendation.
80 mg OD i 15 dagar	[*] Fenazon, 600 mg SD	↑ 3 %	Ingen särskild rekommendation.
10 mg OD i 4 dagar	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dagar	↓ 27 %	Ingen särskild rekommendation.

[&] Data anges som förändring i % utgör % skillnad jämfört med atorvastatin enbart (dvs. 0 % = ingen förändring)

[*] Samtidig administrering av flera doser av atorvastatin och fenazon visade låg eller ingen påvisbar effekt på clearance av fenazon.

Ökning anges med "↑", minskning som "↓"

OD = en gång dagligen, SD = engångsdos, BID = två gånger dagligen

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska använda preventivmedel under behandlingen (se avsnitt 4.3).

Graviditet

Ateroskleros är en kronisk process och vanligtvis bör avbruten behandling med lipidsänkande läkemedel under graviditeten ha liten betydelse för långtidsrisken i samband med primär hyperkolesterolemi.

Atozet

Atozet är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Det finns inga kliniska data tillgängliga gällande användning av Atozet under graviditet. Atozet ska inte användas av kvinnor som är gravida, försöker bli gravida eller misstänks vara gravida. Behandling med Atozet ska sättas ut under hela graviditeten eller fram till dess att det är fastställt att kvinnan inte är gravid (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering med ezetimib och atorvastatin hos dräktiga råttor visade att det fanns en testartikelrelaterad ökning i skelettvariation "minskad benbildning i bröstben" i högdos

ezetimib/atorvastatingruppen. Detta kan ha ett samband med den observerade minskningen i fostervikt. Hos dräktiga kaniner observerades ett litet antal skelettmissbildningar (sammanväxt bröstben, sammanväxt svanskota och asymmetrisk sternebravariation).

Atorvastatin
Säkerhet hos gravida kvinnor har inte fastställts. Inga kontrollerade kliniska studier med atorvastatin har utförts på gravida kvinnor. Sällsynta rapporter om medfödda missbildningar efter intrauterin exponering för HMG-CoA-reduktashämmare har erhållits. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Behandling av modern med atorvastatin kan minska fostrets nivåer av mevalonat, vilket är en prekursor i biosyntesen av kolesterol.

Ezetimib
Det finns inga kliniska data tillgängliga gällande användning av ezetimib under graviditet. Djurstudier med ezetimib som monoterapi har inte påvisat några bevis på direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryofetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Amning
Atozet är kontraindicerat under amning. På grund av risken för allvarliga biverkningar, bör kvinnor som tar Atozet inte amma sina barn. Studier på råtta har visat att ezetimib utsöndras i bröstmjölk. Hos råtta är plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter liknande dem i mjölk. Det är okänt om de aktiva komponenterna i Atozet utsöndras i bröstmjölk hos människa (se avsnitt 4.3).

Fertilitet
Inga fertilitetsstudier har utförts på Atozet.

Atorvastatin
I djurstudier hade atorvastatin ingen effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet.

Ezetimib
Ezetimib hade ingen effekt på fertiliteten hos han- eller honråtta.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Atozet har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.
När fordon framförs eller maskiner används bör det dock tas i beaktande att yrsel har rapporterats.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen
Atozet (eller samtidig behandling med ezetimib och atorvastatin motsvarande Atozet) har utvärderats avseende säkerhet hos fler än 2 400 patienter i 7 kliniska studier.

Listade biverkningar
Biverkningar observerade i kliniska studier av Atozet (eller vid samtidig administrering av ezetimib och atorvastatin motsvarande med Atozet) eller ezetimib eller atorvastatin, eller som rapporterats efter försäljning av Atozet eller ezetimib eller atorvastatin finns listade i tabell 3. Dessa biverkningar indelas efter organklass och frekvens. Biverkningsfrekvenserna rangordnas enligt följande: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga

(≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3
Biverkningar

Organklass **Frekvens**	**Biverkning**
Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga	influensa
Ingen känd frekvens	nasofaryngit
Blodet och lymfsystemet	
Ingen känd frekvens	trombocytopeni
Immunsystemet	
Ingen känd frekvens	överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag, urtikaria
Metabolism och nutrition	
Ingen känd frekvens	minskad aptit, anorexi, hyperglykemi, hypoglykemi
Psykiska störningar	
Mindre vanliga	depression, insomnia, sömnstörningar
Ingen känd frekvens	mardrömmar
Centrala och perifera nervsystemet	
Mindre vanliga	yrsel, dysguesi, huvudvärk, parestesi
Ingen känd frekvens	

Organklass Frekvens	Biverkning
	hypoestesi, amnesi, perifer neuropati, myasthenia gravis
Ögon	
Ingen känd frekvens	dimsyn, synrubbningar, okulär myasteni
Öron och balansorgan	
Ingen känd frekvens	tinnitus, hörselnedsättning
Hjärtat	
Mindre vanliga	sinusbradykardi
Blodkärl	
Mindre vanliga	värmevallningar
Ingen känd frekvens	hypertension
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Mindre vanliga	dyspné
Ingen känd frekvens	hosta, faryngolaryngeal smärta, epistaxis
Magtarmkanalen	
Vanliga	diarré
Mindre vanliga	bukbesvär, uppsvälld buk, buksmärta, smärta i nedre och övre buken, förstoppning, dyspepsi, flatulens, frekventa tarmrörelser, gastrit, illamående, magbesvär
Ingen känd frekvens	pankreatit, gastroesofageal refluxsjukdom, rapningar, kräkningar, muntorrhet

Organklass Frekvens	Biverkning
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	hepatit, kolelitiasis, kolecystit, kolestas, dödlig och icke-dödlig leversvikt
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	akne, urtikaria
Ingen känd frekvens	alopeci, hudutslag, klåda, erythema multiforme, angioneur otiskt ödem, bullösa utslag inklusive erythema multiforme, S tevens-Johnsons syndrom och to xisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	myalgi
Mindre vanliga	artralgi, ryggvärk, muskeltrötthet, muskelkramper, muskelsvaghet, smärta i extremi teter
Ingen känd frekvens	myopati/rabdomyolys, muskelbristning, tendinopati som ibland kompliceras genom bristning, nacksmärta, ledsvullnad, myosit, lupusliknande syndrom, immunmedierad nekrotiserande myopati (se avsnitt 4.4)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Ingen känd frekvens	gynekomasti

Organklass Frekvens	Biverkning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga	asteni, trötthet, sjukdomskänsla, ödem
Ingen känd frekvens	bröstsmärta, smärta, perifera öd em, pyrexi
Undersökningar	
Mindre vanliga	förhöjda värden av ALAT och/elle r ASAT, förhöjda alkaliska fosfataser, förhöjda serum kreatinfosfokinasvärden (CPK), förhöjda värden av γ-glutamyltransferas, förhöjda leverenzymvärden, onormalt leverfunktionstest, viktökning
Ingen känd frekvens	vita blodkroppar i urinen

Laboratorievärden

I kontrollerade kliniska studier var förekomsten av kliniskt relevanta förhöjningar av serumtransaminaser (ALAT och/eller ASAT ≥3 x ULN upprepade gånger) 0,6 % för patienter som behandlades med Atozet. Dessa förhöjningar var i allmänhet asymtomatiska och utan tecken på kolestas. De återgick till utgångsvärdet efter fortsatt eller avbruten behandling (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har rapporterats med vissa statiner:

- sexuell dysfunktion

- sällsynta fall av interstitiell lungsjukdom, speciellt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4)
- diabetes mellitus: frekvensen är beroende av förekomst eller avsaknad av riskfaktorer (fasteglukos ≥ 5,6 mmol/l; BMI > 30 kg/m^2; förhöjda triglycerider; hypertension i anamnesen).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

Atozet
I händelse av överdos bör patienten behandlas symtomatiskt och med stödjande åtgärder efter behov. Leverfunktionsprover bör utföras och serum CPK-nivåer bör övervakas.

Ezetimib
I kliniska studier tolererades administrering av 50 mg ezetimib/dag till 15 friska personer i upp till 14 dagar, eller 40 mg/dag till 18 patienter med primär hyperlipidemi i upp till 56 dagar i allmänhet väl. Ett fåtal fall av överdosering har rapporterats, de flesta gav inte upphov till oönskade effekter. De rapporterade oönskade

effekterna var inte allvarliga. Hos djur observerades ingen toxicitet efter orala engångsdoser om 5000 mg/kg av ezetimib till råtta och mus samt 3000 mg/kg till hund.

Atorvastatin
På grund av den höga proteinbindningsgraden, förväntas inte hemodialys öka clearance av atorvastatin nämnvärt.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp HMG-CoA-reduktashämmare i kombination med andra lipidmodifierande medel, ATC-kod: C10BA05

Atozet (ezetimib/atorvastatin) är ett lipidsänkande läkemedel som selektivt hämmar tarmens absorption av kolesterol och närbesläktade växtsteroler samt hämmar den endogena syntesen av kolesterol.

Verkningsmekanism
Atozet
Plasmakolesterol härrör från tarmabsorption och från endogen syntes. Atozet innehåller ezetimib och atorvastatin, två lipidsänkande substanser med kompletterande verkningsmekanism. Atozet sänker förhöjda nivåer av totalkolesterol (total-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B), triglycerider (TG) och non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) samt ökar nivån av high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) genom en dubbel hämning av kolesterolabsorption och syntes.

Ezetimib

Ezetimib hämmar tarmens absorption av kolesterol. Ezetimib är oralt aktivt och har en verkningsmekanism som skiljer sig från andra klasser av kolesterolsänkande läkemedel (t ex statiner, gallsyrabindare [resiner], fibrater och växtstannoler). Det molekylära målet för ezetimib är steroltransportören, Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) som svarar för upptaget av kolesterol och fytosteroler i tarmen.

Ezetimib verkar i tarmslemhinnans tarmludd där det hämmar absorption av kolesterol, vilket minskar mängden tarmkolesterol som transporteras till levern, statiner minskar kolesterolsyntesen i levern och tillsammans ger dessa olika verkningsmekanismer en kompletterande kolesterolsänkning. I en tvåveckors klinisk studie på 18 patienter med hyperkolesterolemi hämmade ezetimib absorptionen av intestinalt kolesterol med 54 % jämfört med placebo.

En serie prekliniska studier utfördes för att bestämma selektiviteten hos ezetimib vid hämning av kolesterolabsorption. Ezetimib hämmade absorption av ^{14}C-kolesterol utan effekt på absorption av triglycerider, fettsyror, gallsyror, progesteron, etinylestradiol eller de fettlösliga vitaminerna A och D.

Atorvastatin

Atorvastatin är en selektiv, kompetitiv hämmare av HMG-CoA-reduktas, det hastighetsbegränsande enzym som omvandlar 3-hydroxi-3-metyl-glutaryl-CoA till mevalonat, en prekursor till olika steroler, däribland kolesterol. Triglycerider och kolesterol i levern inkorporeras i Very Low Density Lipoprotein (VLDL), utsöndras i plasma och transporteras till perifer vävnad.

Low Density Lipoprotein (LDL) bildas från VLDL och kataboliseras primärt via receptorer med hög affinitet för LDL.

Atorvastatin sänker plasmanivåerna av kolesterol och lipoprotein via hämning av HMG-CoA-reduktas och kolesterolsyntes i levern. Samtidigt ökar antalet hepatiska LDL-receptorer på cellytan, vilket resulterar i ökat upptag och nedbrytning av LDL.

Atorvastatin minskar produktionen av LDL och antalet LDL -partiklar. Atorvastatin åstadkommer en påtaglig och varaktig ökning av LDL-receptoraktiviteten och en gynnsam kvalitetsförändring hos cirkulerande LDL-partiklar. Atorvastatin minskar effektivt LDL-C hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi, en patientkategori som vanligen inte har svarat på lipidsänkande läkemedel.

Atorvastatin har i en dosresponsstudie visats minska totalkolesterol (30 %-46 %), LDL-C (41 %-61 %), apolipoprotein B (34 %-50 %) och triglycerider (14 %-33 %) och samtidigt i varierande grad öka HDL-C och apolipoprotein A1. Likartad effekt uppnås hos patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, icke-familjära former av hyperkolesterolemi, kombinerad hyperlipidemi, inklusive patienter med icke-insulinberoende diabetes mellitus.

Klinisk effekt och säkerhet

I kontrollerade kliniska studier sänkte Atozet signifikant nivåerna av total-C, LDL-C, Apo B, TG samt ökade nivåerna av HDL-C hos patienter med hyperkolesterolemi.

Primär hyperkolesterolemi

I en placebokontrollerad studie på patienter med hyperlipidemi, behandlades 628 patienter i upp till 12 veckor. Patienterna randomiserades till placebo, ezetimib (10 mg), atorvastatin (10 mg, 20 mg, 40 mg eller 80 mg) eller ezetimib tillsammans med atorvastatin motsvarande Atozet (10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, och 10 mg/80 mg).

Patienter som fått alla doser av Atozet jämfördes med de som fick alla doser av atorvastatin. Atozet sänkte total-C, LDL-C, Apo B, TG, och icke-HDL-C och ökade HDL-C betydligt mer än enbart atorvastatin. (se tabell 4.)

Tabell 4
Svar på Atozet hos patienter med primär hyperlipidemi
(Medel[a] % ändring från obehandlat utgångsvärde[b] vid vecka 12)

Behandling (daglig dos)	n	Total-C	LDL-C	Apo B	TG[a]	HDL-C	Icke-HDL-C
Poolade data (alla Atozet doser)[c]	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Poolade data (alla atorvastatindoser)[c]	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18

Tabell 4

Svar på Atozet hos patienter med primär hyperlipidemi

(Medel[a] % ändring från obehandlat utgångsvärde[b] vid vecka 12)

Behandling (daglig dos)	n	Total-C	LDL-C	Apo B	TG[a]	HDL-C	Icke-HDL-C
Ezetimib 10 mg							
Placebo	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
Atozet per dos							
10 mg/10 mg	65	-38	-53	-43	-31	+9	-49
10 mg/20 mg	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50
10 mg/40 mg	65	-42	-56	-45	-34	+5	-52
10 mg/80 mg	63	-46	-61	-50	-40	+7	-58
Atorvastatin per dos							
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] För triglycerider, median % ändring från utgångsvärde.

[b] Utgångsvärde – utan något lipidsänkande läkemedel.

Tabell 4

Svar på Atozet hos patienter med primär hyperlipidemi

(Medel[a] % ändring från obehandlat utgångsvärde[b] vid vecka 12)

Behandling (daglig dos)	n	Total-C	LDL-C	Apo B	TG[a]	HDL-C	Icke-HDL-C

[c] Poolade Atozet doser (10 mg/10 mg-10 mg/80 mg) sänkte signifikant total-C, LDL-C, Apo B, TG och icke-HDL-C och ökade signifikant HDL-C jämfört mot alla poolade doser av atorvastatin (10 mg-80 mg)

I en kontrollerad studie (The Titration of Atorvastatin vs Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia; TEMPO) med titrering av atorvastatin jämfört med tilläggsbehandling av ezetimibe till atorvastatin hos patienter med hyperkolesterolemi, ingick 184 patienter med en LDL-C-nivå ≥ 2,6 mmol/l och ≤4,1 mmol/l och med måttlig hög risk för kranskärlssjukdom. Alla patienter fick atorvastatin 20 mg i minst 4 veckor före randomisering. Patienter som inte uppnått LDL-C-nivån < 2,6 mmol/l randomiserades till att få antingen samtidigt administrerat ezetimib och atorvastatin (motsvarande Atozet 10 mg/20 mg) eller atorvastatin 40 mg i 6 veckor.

Atozet 10 mg/20 mg var betydligt effektivare än en fördubbling av dosen av atorvastatin till 40 mg i ytterligare minskning av total-C (-20 % jämfört med 7 %),
LDL-C (-31 % jämfört med -11 %), Apo B (-21 % jämfört med -8 %) och icke-HDL-C (-27 % jämfört med -10 %). Skillnaden mellan resultatet av HDL-C och TG mellan de två behandlingsgrupperna var inte signifikant. Dessutom nådde signifikant fler patienter som

fick Atozet 10 mg/20 mg nivån LDL-C < 2,6 mmol/l jämfört med de som fick atorvastatin 40 mg, 84 % jämfört med 49 %.

I en kontrollerad studie (The Ezetimibe Plus Atorvastatin vs Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients; EZ-PATH) med ezetimib tillsammans med atorvastatin jämfört med atorvastatintitrering för att uppnå lägre LDL-C-mål hos patienter med hyperkolesterolemi, ingick 556 hög-kardiovaskulär-risk patienter med en LDL-C-nivå ≥ 1,8 mmol/l och ≤ 4,1 mmol/l. Alla patienter fick atorvastatin 40 mg i minst 4 veckor före randomisering. Patienter som inte uppnått LDL-C-nivån < 1,8 mmol/l randomiserades till att få antingen samtidigt administrerat ezetimib och atorvastatin (motsvarande Atozet 10 mg/40 mg) eller atorvastatin 80 mg under 6 veckor.

Atozet 10 mg/40 mg var betydligt effektivare än en fördubbling av dosen av atorvastatin till 80 mg i ytterligare minskning av total-C (-17 % jämfört med -7 %), LDL-C (-27 % jämfört med -11 %), Apo B (-18 % jämfört med -8 %), TG (-12 % jämfört med -6 %) och icke-HDL-C (-23 % jämfört med -9 %). Resultaten för HDL-C mellan de två behandlingsgrupperna var inte signifikant olika. Dessutom nådde signifikant fler patienter som fick Atozet 10 mg/40 mg nivån LDL-C < 1,8 mmol/l jämfört med de som fick atorvastatin 80 mg, 74 % jämfört med 32 %.

I en placebokontrollerad 8-veckors studie randomiserades 308 patienter med pågående atorvastatinbehandling för hyperkolesterolemi som inte uppnått NCEP:s (*National Cholesterol Education Program*) LDL-C mål (LDL-C mål baserat på LDL-C utgångsvärde och risk för kranskärlssjukdom) till antingen ezetimib

10 mg eller placebo i tillägg till den pågående atorvastatinbehandlingen.

Bland patienter som inte nått LDL-C målet vid studiens start (≈83 %), nådde signifikant fler patienter som randomiserats till ezetimib tillsammans med atorvastatin målet för LDL-C jämfört med patienter som randomiserats till placebo tillsammans med atorvastatin, 67 % jämfört med 19 %. Ezetimib i tillägg till atorvastatinbehandling sänkte LDL-C signifikant jämfört med placebo i tillägg till atorvastatinbehandling, 25 % jämfört med 4 %. Dessutom sänkte ezetimib i tillägg till atorvastatinbehandling också signifikant nivåerna av total-C, Apo B och TG jämfört med placebo i tillägg till atorvastatinbehandling.

I en kontrollerad 12-veckors, 2-fas studie med 1539 hög-kardiovaskulär-risk patienter, med en LDL-C-nivå mellan 2,6 och 4,1 mmol/l, med atorvastatin 10 mg dagligen, randomiserades till: atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg eller Atozet 10 mg/10 mg. Efter 6 veckors behandling (fas I) fick patienter som tog atorvastatin 20 mg som inte uppnådde LDL-C-nivån < 2,6 mmol/l byta till antingen atorvastatin 40 mg eller Atozet 10 mg/20 mg i 6 veckor (fas II) och liknande patienter som tog rosuvastatin 10 mg under fas I fick byta till antingen rosuvastatin 20 mg eller Atozet 10 mg/20 mg. Minskningar av LDL-C och jämförelser mellan gruppen som fick Atozet och andra behandlingsgrupper som studerades visas i tabell 5.

Tabell 5

Svar på Atozet* hos högriskpatienter med en LDL-C nivå mellan 2,6 och 4,1 mmol/l med atorvastatin 10 mg dagligen vid utgångsvärdet

Behandling (daglig dos)	n	Procent förändring från utgångsvärdet†					
		Total-C	LDL-C	Apo B	TG↕	HDL-C	Icke-HDL-C
Fas I							
Byte från atorvastatin 10 mg							
Atozet 10 mg/ 10 mg	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
Atorvastatin 20 mg	480	-6,4§	-9,5§	-6,0¶	-3,9	-1,1	-8,1§
Rosuvastatin 10 mg	939	-7,7§	-13,0§	-6,9#	-1,1	+1,1	-10,6§
Fas II							
Byte från atorvastatin 20 mg							
Atozet 10 mg/ 20 mg	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Atorvastatin 40 mg	124	-3,8 Þ	-6,9 Þ	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 Þ
Byte från rosuvastatin 10 mg							
	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2

Tabell 5

Svar på Atozet* hos högriskpatienter med en LDL-C nivå mellan 2,6 och 4,1 mmol/l med atorvastatin 10 mg dagligen vid utgångsvärdet

Behandling (daglig dos)	n	Procent förändring från utgångsvärdet†					
Atozet 10 mg/ 20 mg							
Rosuvastatin 20 mg	205	-4,5Þ	-7,5 Þ	-4,1Þ	-3,2ß	+0,8	-6,4 Þ

* samtidig behandling med ezetimibe och atorvastatin motsvarande Atozet 10 mg/10 mg eller Atozet 10 mg/20 mg,
† M-Beräkningar (baserat på den Huber-metoden, 95 % konfidensintervall och p-värde erhölls från användning av en robust regressionsmodell med termer för behandling och utgångsvärde)
‡ Geometrisk genomsnittlig procentuell förändring från utgångsvärdet för TG beräknades utifrån återomvandling via exponentiering av modellbaserad minsta kvadrat (LS) medelvärden och uttrycks som (geometriskt medelvärde - 1) multiplicerat med 100
§ p < 0,001 jämfört med Atozet 10 mg/10 mg
¶ p < 0,01 jämfört med Atozet 10 mg/10 mg
# p < 0,05 jämfört med Atozet 10 mg/10 mg
Þ p < 0,001 jämfört med Atozet 10 mg/20 mg
ß p < 0,05 jämfört med Atozet 10 mg/20 mg

Tabell 5 innehåller inga data som jämför effekterna av Atozet 10 mg/10 mg eller 10 mg/20 mg för doser högre än atorvastatin 40 mg eller rosuvastatin 20 mg.

I en placebokontrollerad studie, (The Myocirkardial Ischaemia Reduction with Aggressive-Cholesterol Lowering; MIRACL) utvärderades patienter med akut koronarsyndrom (hjärtinfarkt utan Q-våg eller instabil angina) som randomiserades till att få atorvastatin 80 mg/dag (n = 1 538) eller placebo (n = 1 548). Behandlingen initierades under den akuta fasen efter sjukhusinläggning och varade i 16 veckor. Atorvastatin 80 mg/dag gav en 16 % (p = 0,048) riskreduktion för kombinerat primärt effektmått: dödsfall oavsett anledning, icke-fatal hjärtinfarkt, återupplivat hjärtstillestånd eller angina pectoris med tecken på myokardischemi som krävde sjukhusinläggning. Detta berodde i huvudsak på en 26 % riskreduktion för återinläggning på sjukhus till följd av angina pectoris med tecken på myokardischemi (p = 0,018).

Atozet innehåller atorvastatin. I en placebokontrollerad studie, (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm; ASCOT-LLA) utvärderades effekterna av atorvastatin 10 mg på fatal och icke-fatal kranskärlssjukdom hos 10 305 hypertonipatienter i åldern 40-80 år med total-C-nivåer ≤ 6,5 mmol/l och med minst 3 kardiovaskulära riskfaktorer. Patienterna följdes under i medeltal 3,3 år. Atorvastatin 10 mg minskade signifikant (p < 0,001) den relativa risken för fatal kranskärlssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt med 36 % (absolut riskreduktion = 1,1 %), totala kardiovaskulära händelser och revaskularisering med 20 % (absolut riskreduktion = 1,9 %), och totala kranskärlshändelser med 29 % (absolut riskreduktion = 1,4 %).

Effekten av atorvastatin 10 mg på kardiovaskulär sjukdom utvärderades i en placebokontrollerad studie, (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; CARDS) hos 2838 patienter med typ 2 diabetes i åldern 40-75 år, med en eller flera kardiovaskulära riskfaktorer och med LDL-C ≤ 4,1 mmol/l och TG ≤ 6,8 mmol/l. Patienterna följdes under i medeltal 3,9 år. Atorvastatin 10 mg minskade signifikant ($p < 0,05$) antalet allvarliga kardiovaskulära händelser med 37 % (absolut riskreduktion = 3,2 %), risken för stroke med 48 % (absolut riskreduktion = 1,3 %) och risken för hjärtinfarkt med 42 % (absolut riskreduktion = 1,9 %).

Prevention av kardiovaskulära händelser

I en ezetimib/simvastatin, multicenter, randomiserad, dubbelblind, aktiv kontrollstudie med 18 144 patienter som inkluderades inom 10 dagar efter sjukhusinläggning för akut koronarsyndrom (AKS; antingen akut hjärtinfarkt eller instabil angina) randomiserades alla patienter i ett 1:1-förhållande till att få antingen ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg (n = 9 067) eller simvastatin 40 mg (n = 9 077) och följdes under en median uppföljningsperiod på 6,0 år.

Patienterna hade en medelålder på 63,6 år, 76 % var män, 84 % var kaukasier och 27 % var diabetiker. Det genomsnittliga LDL-C-värdet vid tidpunkten för händelsen som kvalificerade patienterna för studien var 80 mg/dl (2,1 mmol/l) för de med lipidsänkande behandling (n = 6 390) och 101 mg/dl (2,6 mmol/l) för de utan lipidsänkande behandling (n = 11 594). Före sjukhusinläggning för det akuta koronara syndrom som kvalificerade patienter för studien, stod 34 % av patienterna på statinbehandling. Efter ett år var det

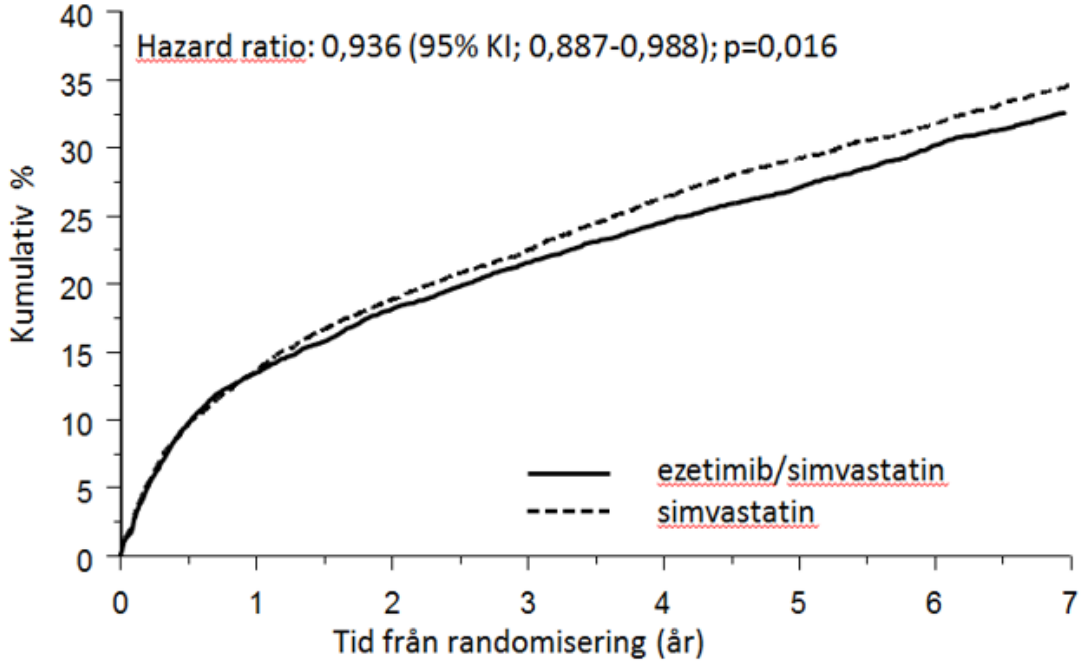
genomsnittliga LDL-C-värdet för patienter som fortsatte behandling 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) för ezetimib/simvastatingruppen och 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) för simvastatin monoterapigruppen.

Det primära effektmåttet var sammansatt och bestod av kardiovaskulär död, allvarliga kardiovaskulära händelser (definierade som icke-fatal hjärtinfarkt, dokumenterad instabil angina som krävde sjukhusinläggning eller koronar revaskularisering minst 30 dagar efter randomisering) och icke-fatal stroke. Studien visade positiv effekt av kombinationsbehandling med ezetimib/simvastatin på det primära effektmåttet sammansatt av kardiovaskulär död, allvarliga kardiovaskulära händelser och icke-fatal stroke jämfört med enbart simvastatin (relativ riskreduktion 6,4 %, p = 0,016). Det primära effektmåttet inträffade hos 2 572 av 9 067 patienter (7 års Kaplan-Meier [KM]-värde 32,72 %) i ezetimib/simvastatingruppen och 2 742 av 9 077 patienter (7 års KM-värde 34,6 7 %) i gruppen med enbart simvastatin. (se bild 1 och tabell 6.) Denna positiva effekt gentemot behandling med enbart statiner, förväntas vara likvärdig vid kombinationsbehandling med ezetimib och atorvastatin. Total mortalitet var oförändrad i denna högriskgrupp.

Generellt sågs en önskvärd effekt på fall av stroke. Det var dock en liten icke-signifikant ökning av hemorragisk stroke i ezetimib/simvastatingruppen jämfört med gruppen med enbart simvastatin. Risken för hemorragisk stroke med ezetimib i kombination med mer potenta statiner i långtidsstudier avseende effekt har inte utvärderats.

Behandlingseffekten av ezetimib/simvastatin för många av subgrupperna var generellt i linje med de övergripande resultaten. Det gällde subgrupper baserade på kön, ålder, ras, sjukdomshistoria med avseende på diabetes mellitus, utgångsvärde för lipidnivåer, tidigare statinbehandling, tidigare stroke och högt blodtryck.

Bild 1: Effekt av ezetimib/simvastatin på det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, allvarlig kardiovaskulär händelse eller icke-fatal stroke



Patienter i riskzonen

ezetimib/simvastatin	9 067	7 371	6 801	6 375	5 839	4 284	3 301	1 906
simvastatin	9 077	7 455	6 799	6 327	5 729	4 206	3 284	1 857

Tabell 6
Allvarliga kardiovaskulära händelser per behandlingsgrupp hos alla randomiserade patienter i IMPROVE-IT

Resultat	ezetimib/simvastatin 10/40 mg* (n=9 067)	simvastatin 40 mg† (n=9 077)	Hazard Ratio (95 % KI)	p-värde

	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
Primärt sammansatt effektmått						
(kardiovaskulär död, allvarliga kardiovaskulära händelser och icke-fatal stroke)	2 572	32,72 %	2 742	34,67 %	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Komponenter i primärt sammansatt effektmått och valda effektmått (första förekomst av specificerad händelse vid vilken tidpunkt som helst)						
Kardiovaskulär död	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Allvarlig kardiovaskulär händelse						
Icke-fatal hjärtinfarkt	945	12,77 %	1083	14,41 %	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Instabil angina som krävde	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846, 1,326)	0,618

sjukhusinläggning						
Koronar revaskularisering efter 30 dagar	1690	21,84 %	1793	23,36 %	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Icke-fatal stroke	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678, 0,949)	0,010

***** 6 % var upptitrerade till ezetimib/simvastatin 10 mg/80 mg

† 27 % var upptitrerade till simvastatin 80 mg

‡ Kaplan-Meier estimat vid 7 år

Homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH)
En dubbelblind randomiserad 12-veckorsstudie utfördes på patienter med en klinisk och/eller genotypisk HoFH diagnos. Data analyserades från en subgrupp av patienterna (n = 36) som behandlades med atorvastatin 40 mg vid utgångsvärdet. En ökning av atorvastatindosen från 40 till 80 mg (n = 12) resulterade i 2 % sänkning av LDL-C nivån från utgångsvärdet vid behandling med atorvastatin 40 mg. Samtidig administrering med ezetimib och atorvastatin motsvarande Atozet (10 mg/40 mg och 10 mg/80 mg, poolade data, n = 24) resulterade i 19 % sänkning av LDL-C nivån från utgångsvärdet vid behandling med atorvastatin 40 mg. Samtidig administrering med ezetimib och atorvastatin motsvarande Atozet (10 mg/80 mg, n = 12) resulterade i 25 % sänkning av LDL-C-nivån från utgångsvärdet vid behandling med atorvastatin 40 mg.

Efter den avslutade 12-veckorsstudien blev lämpliga patienter (n = 35) som fick atorvastatin 40 mg vid utgångsvärdet tilldelade ezetimib tillsammans med atorvastatin motsvarande Atozet 10 mg/40 mg upp till ytterligare 24 månader. Efter minst fyra veckors behandling kunde atorvastatindosen dubbleras till en maximaldos på 80 mg. Vid slutet av de 24 månaderna, visade Atozet (10 mg/40 mg och 10 mg/80 mg poolade) en sänkning av LDL-C som stämde överens med den som erhölls i 12-veckorsstudien.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Atozet för alla grupper av den pediatriska populationen för hyperkolesterolemi eller kombinerad hyperlipidemi (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Atozet
Atozet har visats vara bioekvivalent med samtidig administrering av motsvarande doser av ezetimib och atorvastatintabletter.

Absorption
Atozet
Effekterna av en måltid med hög fetthalt på farmakokinetiken av ezetimib och atorvastatin administrerad som Atozet tabletter är jämförbara med de som rapporterats för de enskilda tabletterna.

Ezetimib
Ezetimib absorberas snabbt efter peroral administrering och konjugeras i hög grad till en farmakologiskt aktiv fenolglukuronid

(ezetimibglukuronid). Maximal plasmakoncentration (C_{max}) nås i medeltal inom 1 till 2 timmar för ezetimibglukuronid och 4 till 12 timmar för ezetimib. Den absoluta biotillgängligheten av ezetimib kan inte fastställas eftersom substansen är praktiskt taget olöslig i vattenbaserade medier lämpliga för injicering.

Samtidigt intag av föda (måltider med hög eller ingen fetthalt) påverkade inte den orala biotillgängligheten av ezetimib när läkemedlet gavs som ezetimib 10 mg tabletter.

Atorvastatin
Atorvastatin absorberas snabbt efter peroral administrering. Maximal plasmakoncentration (C_{max}) uppnås inom 1 till 2 timmar. Absorptionsgraden ökar proportionellt med given atorvastatindos. Efter oral administrering är den relativa biotillgängligheten av atorvastatin filmdragerade tabletter 95 % till 99 % jämfört med oral lösning. Den absoluta biotillgängligheten av atorvastatin är cirka 12 % medan den systemiska tillgängligheten av HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet är cirka 30 %. Den låga systemiska biotillgängligheten beror på presystemisk clearance i mag-tarmslemhinnan och/eller hepatisk första-passage-metabolism .

Distribution
Ezetimib
Ezetimib och ezetimibglukuronid binds till 99,7 % respektive 88 % till 92 % till humana plasmaproteiner.

Atorvastatin
Genomsnittlig distributionsvolym av atorvastatin är cirka 381 liter. Atorvastatin binds till ≥ 98 % till plasmaproteiner.

Metabolism

Ezetimib

Ezetimib metaboliseras huvudsakligen i tunntarmen och levern via glukuronidering (en fas II-reaktion) och utsöndras sedan via gallan. En mycket låg grad av metabolism via oxidering (en fas I-reaktion) har setts hos alla undersökta arter. Ezetimib och ezetimibglukuronid är de huvudsakliga föreningarna som påvisas i plasma, vilka utgör cirka 10 till 20 % respektive 80 till 90 % av den totala läkemedelsmängden i plasma. Både ezetimib och ezetimibglukuronid elimineras långsamt från plasma med tecken på signifikant enterohepatiskt återupptag. Halveringstiden för ezetimib och ezetimibglukuronid är cirka 22 timmar.

Atorvastatin

Atorvastatin metaboliseras via cytokrom P450 3A4 till orto- och parahydroxylerade derivat samt olika beta-oxiderade produkter. Förutom andra vägar metaboliseras dessa produkter vidare via glukuronidering. *In vitro* har orto- och parahydroxylerade metabolit er en hämmande effekt på HMG-CoA-reduktas motsvarande den för atorvastatin. Cirka 70 % av cirkulerande HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet kan tillskrivas aktiva metaboliter.

Eliminering

Ezetimib

Efter peroral administrering av ^{14}C-ezetimib (20 mg) till försökspersoner svarade total ezetimib för cirka 93 % av den totala radioaktiviteten i plasma. Cirka 78 % respektive 11 % av den

administrerade radioaktiviteten återfanns i avföring respektive urin, under en uppsamlingsperiod på 10 dagar. Efter 48 timmar fanns ingen mätbar nivå av radioaktivitet i plasma.

Atorvastatin
Atorvastatin elimineras primärt via gallan efter hepatisk och/eller extrahepatisk metabolism. Enterohepatisk recirkulation tycks dock inte förekomma i någon större utsträckning. Hos människa är halveringstiden för atorvastatin i plasma cirka 14 timmar. Halveringstiden för HMG-CoA-reduktashämning är 20 till 30 timmar på grund av närvaro av aktiva metaboliter.

Atorvastatin är substrat till de hepatiska transportproteinerna, organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1) och 1B3 (OATP1B3). Metaboliter av atorvastatin är substrat till OATP1B1. Atorvastatin är också ett substrat till *multi-drug resistance protein 1* (MDR1) och bröstcancerresistensprotein (BCRP), vilket kan begränsa atorvastatins absorption i tarmen och utsöndring via gallan.

Pediatrisk population
Ezetimib
Farmakokinetiken för ezetemib är likvärdig för barn ≥ 6 år och vuxna. Det finns inga farmakokinetiska data tillgängliga för den pediatriska patientgruppen < 6 års ålder. Klinisk erfarenhet från pediatriska patienter och ungdomar inkluderar patienter med HoFH, HeFH eller sitosterolemi.

Atorvastatin
I en öppen 8-veckorsstudie på barn i åldrarna 6-17 år, i Tannerstadium 1 (n = 15) och Tannerstadium 2 (n = 24), med

heterozygot familjär hyperkolesterolemi och ett LDL-C -utgångsvärde på ≥ 4 mmol/l, behandlades patienterna med atorvastatin i form av tuggtabletter 5 mg eller 10 mg respektive filmdragerade tabletter 10 mg eller 20 mg en gång dagligen. Kroppsvikten var den enda signifikanta kovariaten i PK-modellen för atorvastatingruppen. Märkbar oral clearance av atorvastatin hos barn tycktes likartad clearance hos vuxna vid allometrisk skalning efter kroppsvikt. Konsekventa minskningar av LDL-C och total -C observerades över exponeringsområdet för atorvastatin och o-hydroxiatorvastatin.

Äldre

Ezetimib

Plasmakoncentrationerna för total ezetimib är cirka 2 gånger högre hos äldre (≥ 65 år) än hos yngre (18 till 45 år). LDL-C sänkning och säkerhetsprofil är jämförbara för äldre och yngre patienter som behandlades med ezetimib.

Atorvastatin

Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter är högre hos friska äldre individer än hos yngre vuxna, medan den lipidreglerande effekten är jämförbar med den som ses hos yngre patientgrupper.

Nedsatt leverfunktion

Ezetimib

Efter en engångsdos på 10 mg ezetimib var medelvärdet av exponeringen (AUC) för total ezetimib cirka 1,7 gånger högre hos patienter med mild leverinsufficiens (Child-Pugh skala 5 eller 6) än hos friska individer. I en 14-dagars studie med upprepad dosering (10 mg dagligen) till patienter med måttlig leverinsufficiens

(Child-Pugh skala 7 till 9) ökade medelvärdet för AUC för total ezetimib dag 1 och dag 14 ungefär 4 gånger, jämfört med friska individer. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild leverinsufficiens. Då effekterna av ökad exponering för ezetimib är okänd hos patienter med måttlig eller svår (Child-Pugh skala > 9) leverinsufficiens rekommenderas inte ezetimib till dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Atorvastatin
Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter ökar markant (cirka 16-faldig ökning av C_{max} och cirka 11-faldig ökning av AUC) hos patienter med kronisk alkoholinducerad leverskada (Child-Pugh B).

Nedsatt njurfunktion
Ezetimib
Efter en engångsdos på 10 mg ezetimib till patienter med allvarlig njursjukdom (n = 8, medelvärde för kreatininclearance ≤ 30 ml/min/1,73 m^2) var medelvärdet för AUC för total ezetimib cirka 1,5 gånger högre än hos friska individer (n = 9).

Därutöver hade en patient i denna studie (med genomgången njurtransplantation och pågående behandling med flera läkemedel, inklusive ciklosporin) en 12-faldig högre exponering av total ezetimib.

Atorvastatin
Njursjukdom påverkar varken plasmakoncentrationer eller lipideffekter av atorvastatin och dess aktiva metaboliter.

Kön

Ezetimib
Plasmakoncentrationen av total ezetimib är något högre (cirka 20 %) hos kvinnor än hos män. LDL-C sänkning och säkerhetsprofil är jämförbara för män och kvinnor som behandlas med ezetimib.

Atorvastatin
Koncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter hos kvinnor skiljer sig från den hos män (kvinnor: C_{max} cirka 20 % högre, AUC cirka 10 % lägre). Dessa skillnader saknar klinisk betydelse och resulterade inte i någon kliniskt signifikant skillnad i den lipidreglerande effekten hos kvinnor och män.

SLCO1B1-polymorfism
Atorvastatin
Leverns upptag av alla HMG-CoA-reduktashämmare inklusive atorvastatin, involverar OATP1B1-transportören. Hos patienter med SLCO1B1-polymorfism finns det en risk för ökad exponering för atorvastatin, vilket kan leda till en ökad risk för rabdomyolys (se avsnitt 4.4). Polymorfism i genen som kodar OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) är förenad med en 2,4-faldigt högre atorvastatinexponering (AUC) än hos personer utan denna genotypvariant (c.521TT). För dessa patienter är ett genetiskt nedsatt upptag av atorvastatin i levern också tänkbart. Möjliga konsekvenser avseende effekten är okänd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Atozet
I 3-månadersstudier på råtta och hund med samtidig administrering av ezetimib och atorvastatin observerades främst sådana toxiska effekter som vanligtvis kopplas till statiner. De statinliknande histopatologiska fynden var begränsade till levern.

Vissa av de toxiska effekterna var mer framträdande än vad som observerats vid behandling med endast statiner. Detta tillskrivs farmakokinetiska och/eller farmakodynamiska interaktioner vid samtidig administrering.

Samtidig administrering med ezetimib och atorvastatin hos dräktiga råttor visade att det fanns en testartikelrelaterad ökning i skelettvariation "minskad benbildning i bröstben" i högdos- (1000/108,6 mg/kg) ezetimib/atorvastatingruppen. Detta kan ha ett samband med den observerade minskningen i fostervikt. Hos dräktiga kaniner observerades ett litet antal skelettmissbildningar (sammanväxt bröstben, sammanväxt svanskota och asymmetrisk sternebravariation).

I en serie försök *in vivo* och *in vitro* med ezetimib, ensamt eller givet tillsammans med atorvastatin, sågs inte någon genotoxisk potential.

Ezetimib
Djurstudier gällande kronisk toxicitet av ezetimib påvisade inga målorgan för toxiska effekter. Hos hundar som behandlades i fyra veckor med ezetimib (≥ 0,03 mg/kg/dag) ökade kolesterolkoncentrationen i gallblåsan med en faktor på 2,5 till 3,5. I en ettårsstudie på hundar med doser upp till 300 mg/kg/dag observerades dock ingen ökad förekomst av kolelitiasis eller andra hepatobiliära effekter. Betydelsen av dessa data för människa är okänd. Risk för gallstensbildning i samband med terapeutisk användning av ezetimib kan inte uteslutas.

Långtidsstudier med ezetimib avseende karcinogenicitet var negativa.

Ezetimib påverkade inte han- eller honråttors fertilitet, det var inte heller teratogent hos råtta eller kanin, eller hade någon påverkan på pre- eller postnatal utveckling. Ezetimib passerade placentan hos dräktiga råttor och kaniner som fick multipla doser om 1000 mg/kg/dag.

Atorvastatin
I fyra *in vitro*-studier samt i en *in vivo*-studie har inga mutagena eller klastogena egenskaper hos atorvastatin kunnat påvisas. Atorvastatin är inte karcinogent hos råtta, men höga doser hos mus (vilket resulterade i 6-11-faldig ökning av $AUC_{0\text{-}24timmar}$ som nåddes hos människor vid den högsta rekommenderade dosen) visade hepatocellulära adenom hos hannar och hepatocellulära karcinom hos honor.

Det finns belägg från djurexperimentella studier att HMG-CoA-reduktashämmare kan påverka utvecklingen hos embryon och foster. Atorvastatin visade ingen effekt på fertiliteten och var inte teratogent hos råtta, kanin och hund, däremot sågs fetal toxicitet vid maternellt toxiska doser hos råtta och kanin. Utvecklingen av råttans avkomma försenades och den post-natala överlevnaden minskade då mödrarna exponerats för höga doser av atorvastatin. Det finns belägg för placentapassage hos råtta. Hos råtta liknar plasmakoncentrationen av atorvastatin den i mjölk. Det är inte känt om atorvastatin eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Ezetimibgranulat

- Kroskarmellosnatrium
- Laktosmonohydrat
- Magnesiumstearat
- Cellulosa, mikrokristallin
- Povidon
- Natriumlaurilsulfat

Atorvastatingranulat

- Cellulosa, mikrokristallin
- Laktosmonohydrat
- Hydroxipropylcellulosa
- Kroskarmellosnatrium
- Polysorbat 80
- Kalciumkarbonat
- Magnesiumstearat
- Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Filmdragering

Hypromellos

Macrogol 8000

Titaniumdioxid (E171)

Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen i skydd mot syre.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Atozet 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg och 10 mg/80 mg
Förpackningar om 10, 30, 90 och 100 filmdragerade tabletter i kväveluftat aluminium/aluminiumblister (oPA-Al-PVC blister med Al-förslutning).

Förpackningar om 30x1 och 45x1 filmdragerade tabletter i endos, kväveluftat aluminium/aluminiumblister (oPA-Al-PVC blister med Al-förslutning).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg/10 mg: 50194
10 mg/20 mg: 50195
10 mg/40 mg: 50196
10 mg/80 mg: 50197

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2014-10-16/2019-09-10

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-07-25
Ytterligare information om detta läkemedel finns på läkemedelsverkets webbplats www.lakemedelsverket.se