

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Tioblis® 10 mg/10 mg Filmtabletten
 Tioblis® 10 mg/20 mg Filmtabletten
 Tioblis® 10 mg/40 mg Filmtabletten
 Tioblis® 10 mg/80 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib und 10 mg, 20 mg, 40 mg oder 80 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Hemicalcium • 1,5 H₂O).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede 10 mg/10 mg Filmtablette enthält 153 mg Lactose.

Jede 10 mg/20 mg Filmtablette enthält 179 mg Lactose.

Jede 10 mg/40 mg Filmtablette enthält 230 mg Lactose.

Jede 10 mg/80 mg Filmtablette enthält 334 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

10 mg/10 mg Filmtablette:

Kapselförmige, bikonvexe, weiße bis gebrochene weiße Filmtabletten, 12,74 mm x 5,10 mm groß, mit der Aufschrift „257“ auf einer Seite.

10 mg/20 mg Filmtablette:

Kapselförmige, bikonvexe, weiße bis gebrochene weiße Filmtabletten, 14,48 mm x 5,79 mm groß, mit der Aufschrift „333“ auf einer Seite.

10 mg/40 mg Filmtablette:

Kapselförmige, bikonvexe, weiße bis gebrochene weiße Filmtabletten, 16,38 mm x 6,27 mm groß, mit der Aufschrift „337“ auf einer Seite.

10 mg/80 mg Filmtablette:

Kapselförmige, bikonvexe, weiße bis gebrochene weiße Filmtabletten, 19,05 mm x 7,94 mm groß, mit der Aufschrift „357“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

Tioblis ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig von einer Vorbehandlung mit einem Statin.

Hypercholesterinämie

Tioblis ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:

- Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht
- Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

Tioblis ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hypercholesterinämie und/oder koronare Herzkrankheit (KHK) und akutes Koronarsyndrom in der Vorgeschichte

Der Patient sollte eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten, die er auch während der Therapie mit Tioblis fortsetzen sollte.

Der Dosierungsbereich von Tioblis reicht von 10 mg/10 mg einmal täglich bis zu 10 mg/80 mg einmal täglich. Die übliche Dosis beträgt 10 mg/10 mg einmal täglich. Bei Therapiebeginn oder bei einer Dosisänderung sind die LDL-Cholesterinwerte des Patienten, sein Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit sowie sein Ansprechen auf die bisherige lipidsenkende Therapie zu berücksichtigen.

Die Dosis von Tioblis sollte individuell auf Basis der bekannten Wirksamkeit der verschiedenen Stärken von Tioblis (siehe Abschnitt 5.1, Tabelle 3) sowie dem Ansprechen auf die bisherige lipidsenkende Therapie gewählt werden. Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Die Dosis für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt 10 mg/10 mg bis 10 mg/80 mg einmal täglich. Tioblis kann bei diesen Patienten sowohl begleitend zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) angewendet werden oder auch wenn solche Behandlungsmaßnahmen nicht zur Verfügung stehen.

Gemeinsame Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die Einnahme von Tioblis sollte mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Gallensäure bindenden Arzneimittels erfolgen.

Bei Patienten, die antivirale Arzneimittel gegen Hepatitis C, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, gleichzeitig mit Tioblis einnehmen, sollte eine Tageshöchstdosis von Tioblis 10 mg/20 mg nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Ältere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tioblis bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Tioblis sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Tioblis ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Tioblis wird oral eingenommen. Tioblis kann als Einzeldosis zu jeder Tageszeit und unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Tioblis ist während der Schwangerschaft und Stillzeit, sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

Tioblis ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder bei unklarer, anhaltender Erhöhung der Transaminasen auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myopathie/Rhabdomyolyse

Nach Markteinführung von Ezetimib wurden Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Die meisten Patienten, die eine Rhabdomyolyse entwickelten, nahmen gleichzeitig mit Ezetimib ein Statin ein. Eine Rhabdomyolyse wurde jedoch sehr selten unter Monotherapie mit Ezetimib sowie sehr selten nach Zugabe von Ezetimib zu anderen Arzneimitteln berichtet, die für ein erhöhtes Rhabdomyolyserisiko bekannt sind.

Tioblis enthält Atorvastatin. Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren kann auch Atorvastatin in seltenen Fällen die Skelettmuskulatur beeinträchtigen und eine Myalgie, Myositis oder Myopathie hervorrufen. Eine Myopathie kann sich zu einer Rhabdomyolyse entwickeln, einer potenziell tödlichen Erkrankung, die durch eine deutliche Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK) (> das Zehnfache des oberen Normwertes), Myoglobinämie und Myoglobinurie gekennzeichnet ist und zum Nierenversagen führen kann.

Vor Beginn der Therapie

Tioblis sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse verordnet werden. Eine Bestimmung der CPK sollte bei Vorliegen folgender Risikofaktoren vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden:

- eingeschränkte Nierenfunktion,
- Hypothyreose,
- hereditäre Muskelerkrankungen in der eigenen oder in der Familienanamnese,
- Muskelerkrankungen unter Behandlung mit Statinen oder Fibraten in der Anamnese,
- Lebererkrankungen in der Anamnese und/oder bei starkem Alkoholkonsum,
- ältere Patienten (> 70 Jahre); die Notwendigkeit einer solchen Untersuchung sollte abhängig davon, ob andere Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse vorhanden sind, in Betracht gezogen werden,

Tioblis® Filmtabletten



• Umstände, die zu erhöhten Plasmaspiegeln führen können, wie Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5) und besondere Patientengruppen einschließlich genetischer Subpopulationen (siehe Abschnitt 5.2).

In solchen Fällen werden eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der Behandlung sowie eine klinische Überwachung der betroffenen Patienten empfohlen.

Wenn die Ausgangswerte der CPK signifikant erhöht sind (> das Fünffache des oberen Normwertes), sollte die Behandlung nicht begonnen werden.

Messungen der Kreatinphosphokinase (CPK)

Die Kreatinphosphokinase (CPK) sollte nicht nach körperlicher Anstrengung oder bei Vorliegen anderer plausibler Ursachen für eine CPK-Erhöhung gemessen werden, da dies eine Interpretation der Werte erschwert. Wenn die Ausgangswerte der CPK signifikant erhöht sind (> das Fünffache des oberen Normwertes), sollte die Messung nach 5–7 Tagen wiederholt werden, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Während der Behandlung

- Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe und Muskelschwäche unverzüglich zu melden, besonders wenn diese mit Unwohlsein und Fieber einhergehen oder falls Anzeichen und Symptome muskulärer Nebenwirkungen nach dem Absetzen von Tioblis fortbestehen.
- Wenn solche Symptome während der Behandlung mit Tioblis auftreten, sollten die CPK-Werte der Patienten bestimmt werden. Wenn die CPK-Werte signifikant erhöht sind (> das Fünffache des oberen Normwertes), sollte die Behandlung abgebrochen werden.
- Bei schwerer muskulärer Symptomatik und täglichen Beschwerden sollte ein Abbrechen der Behandlung in Betracht gezogen werden, auch wenn die CPK-Werte weniger als auf das Fünffache des oberen Normwertes erhöht sind.
- Sofern die Symptome abklingen und die CPK-Werte sich normalisieren, kann die erneute Behandlung mit Tioblis oder mit einem alternativen Statin-haltigen Produkt in der jeweils niedrigsten Dosis und unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden.
- Die Behandlung mit Tioblis muss abgebrochen werden, wenn die CPK-Werte klinisch signifikant erhöht sind (> das Zehnfache des oberen Normwertes) oder falls eine Rhabdomyolyse diagnostiziert oder vermutet wird.
- In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen.

Aufgrund des in Tioblis enthaltenen Wirkstoffs Atorvastatin ist das Rhabdomyolyserisiko erhöht, wenn Tioblis zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln eingenommen wird, die Wirkstoffe enthalten, welche den Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen können, wie potente CYP3A4-Inhibitoren oder Inhibitoren von Transportproteinen (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol,

Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol und HIV-Protease-Inhibitoren wie Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir etc.). Das Myopathierisiko kann ebenfalls erhöht sein, bei gemeinsamer Anwendung von Tioblis mit Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Gemfibrozil und anderen Fibraten, Erythromycin, Niacin, antiviralen Arzneimitteln gegen Hepatitis C mit den Wirkstoffen Boceprevir, Telaprevir, Elbasvir, Grazoprevir oder der Kombination aus Tipranavir/Ritonavir. Alternative Therapien, ohne Wechselwirkungen, sind nach Möglichkeit anstelle dieser Arzneimittel in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Falls eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel mit Tioblis notwendig ist, wird eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der gleichzeitigen Behandlung empfohlen. Sofern die Patienten Arzneimittel erhalten, welche die Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen, wird eine niedrigere Maximaldosis von Tioblis empfohlen. Im Fall von potenten CYP3A4-Inhibitoren sollten außerdem eine niedrigere Anfangsdosis von Tioblis in Betracht gezogen und die Patienten angemessen klinisch überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Atorvastatin darf nicht zusammen mit systemischen Darreichungsformen von Fusidinsäure gegeben werden, auch nicht innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen der Therapie mit Fusidinsäure. Sofern die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet wird, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Bei Patienten, die Fusidinsäure und Statine in Kombination erhielten, wurde über das Auftreten einer Rhabdomyolyse berichtet (darunter einige Fälle mit Todesfolge) (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten darüber informiert werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn sie jedwede Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.

Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure wieder aufgenommen werden. Sofern in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig ist, wie z. B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von Tioblis mit Fusidinsäure nur im Einzelfall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Leberenzyme

In kontrollierten klinischen Studien zur Koadministration wurden bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit Atorvastatin erhielten, Erhöhungen der Transaminasenwerte (≥ dem Dreifachen des oberen Normwertes in Folge) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Leberfunktionstests sollten vor dem Beginn der Behandlung mit Tioblis als auch anschließend in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Leberfunktionstests sollten bei Patienten durchgeführt werden, die jedwede Anzeichen oder Symptome entwickeln, die auf eine Lebererkrankung hinweisen. Patienten, die erhöhte Transaminasenspiegel entwickeln, sollten überwacht werden bis sich die Werte wieder normalisieren. Sollte ein Anstieg der Transaminasenspiegel über das Dreifache des oberen Normwertes andauern, wird eine Dosisreduktion oder das Absetzen von Tioblis empfohlen.

Tioblis sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die in erheblichem Maße Alkohol zu sich nehmen und/oder Lebererkrankungen in der Vorgeschichte haben.

Leberinsuffizienz

Aufgrund fehlender Daten zu Auswirkungen einer erhöhten Exposition von Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberinsuffizienz wird Tioblis für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Fibrate

Sicherheit und Wirksamkeit der gemeinsamen Anwendung von Ezetimib mit Fibraten sind nicht erwiesen. Deshalb wird eine gemeinsame Anwendung von Ezetimib und Fibraten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Ciclosporin

Eine Behandlung von Tioblis sollte im Rahmen einer Therapie mit Ciclosporin mit Vorsicht begonnen werden. Die Ciclosporinspiegel sollten bei Patienten überwacht werden, die Tioblis und Ciclosporin erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Antikoagulanzen

Bei Koadministration von Tioblis mit Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fludion sollte die „International Normalized Ratio“ (INR) entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schlaganfallprävention durch aggressive Senkung der Cholesterinspiegel (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL))

Im Rahmen einer Post-hoc-Analyse verschiedener Schlaganfallsuntypen bei Patienten ohne koronare Herzkrankheit (KHK), die kürzlich einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten hatten, wurde eine höhere Inzidenz von hämorrhagischen Schlaganfällen bei Patienten, die initial mit 80 mg Atorvastatin behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo festgestellt. Das erhöhte Risiko wurde insbesondere bei Patienten beobachtet, die vor Studienbeginn bereits einen hämorrhagischen Schlaganfall oder einen lakunären Infarkt hatten. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von 80 mg Atorvastatin bei Patienten mit vorausgegangenem hämorrhagischen Schlaganfall oder lakunären Infarkt ist ungewiss, und das potenzielle Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls sollte sorgfältig vor dem Beginn der Behandlung abgewogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Interstitielle Lungenkrankheit

Bei einigen Statinen wurden besonders bei Langzeittherapie Fälle einer interstitiellen Lungenkrankheit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die auftretenden Beschwerden können dabei Dyspnoe, unproduktiven Husten und allgemeine Gesundheitsstörungen (Erschöpfung, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. Wenn vermutet wird, dass ein Patient eine interstitielle Lungenkrankheit entwickelt hat, sollte die Statintherapie abgebrochen werden.

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen

Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

Sonstiger Bestandteil

Tioblis enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mehrere Mechanismen können zu potenziellen Wechselwirkungen mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren beitragen. Arzneimittel oder pflanzliche Präparate, die bestimmte Enzyme (z. B. CYP3A4) und/oder Transporterproteine (z. B. OATP1B) hemmen, können die Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen und dadurch zu einem erhöhten Myopathie-/Rhabdomyolyserisiko führen.

Weitere Informationen hinsichtlich potenzieller Wechselwirkungen mit Atorvastatin und/oder möglicher Auswirkungen auf Enzyme oder Transporterproteine sowie möglicher Dosis- oder Therapieanpassungen sind den jeweiligen Fachinformationen von allen gemeinsam angewendeten Arzneimitteln zu entnehmen.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Der in Tioblis enthaltene Wirkstoff Atorvastatin wird durch Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert und ist ein Substrat für Transportproteine wie z. B. den hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1. Die gemeinsame Anwendung von Arzneimitteln, die als CYP3A4-Inhibitoren oder Inhibitoren von Transportproteinen bekannt sind, kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von Atorvastatin und damit zu einem erhöhten Myopathierisiko führen. Dieses Risiko kann ebenfalls durch die gemeinsame Anwendung von Tioblis zusammen mit anderen Arzneimitteln erhöht werden, die potenziell eine Myopathie verursachen können, wie z. B. Fibrate und Ezetimib (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Tioblis

Bei gemeinsamer Anwendung von Ezetimib und Atorvastatin wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Tioblis

Ezetimib

Antazida: Die gemeinsame Anwendung mit Antazida verminderte die Resorptionsrate von Ezetimib, beeinflusste aber nicht die Bioverfügbarkeit von Ezetimib. Der verminderten Resorptionsrate wird keine klinische Bedeutung beigemessen.

Colestyramin: Die gemeinsame Anwendung mit Colestyramin verringerte die mittlere Fläche unter der Kurve (AUC) von Gesamt-Ezetimib (Ezetimib und glukuronidiertes Ezetimib) um ca. 55 %. Die zunehmende Senkung des LDL-Cholesterins durch Kombination von Tioblis mit Colestyramin könnte durch diese Interaktion vermindert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ciclosporin: Eine Studie mit acht Patienten, die nach einer Nierentransplantation mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min stabil auf eine Ciclosporin-Dosis eingestellt waren, zeigte nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib eine 3,4-fache Zunahme der mittleren AUC von Gesamt-Ezetimib (Bereich von 2,3- bis 7,9-fach) verglichen mit einer gesunden Kontrollpopulation einer anderen Studie (n = 17) unter Ezetimib allein. In einer weiteren Studie wies ein Patient nach einer Nierentransplantation mit schwerer Niereninsuffizienz, der Ciclosporin und zahlreiche andere Arzneimittel erhielt, eine 12-fach größere Gesamt-Ezetimib-Exposition auf im Vergleich zu den anderen Kontrollpersonen unter Ezetimib allein. In einer zweiphasigen Crossover-Studie mit 12 gesunden Probanden führte die tägliche Anwendung von 20 mg Ezetimib über 8 Tage mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin an Tag 7 zu einer mittleren 15%igen Zunahme der AUC von Ciclosporin (Bereich von 10%iger Verringerung bis 51%iger Zunahme) verglichen mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin allein. Es wurden keine kontrollierten Studien über die Wirkung einer gemeinsamen Anwendung mit Ezetimib bei Patienten nach einer Nierentransplantation auf die Ciclosporin-Exposition durchgeführt. Eine Behandlung mit Tioblis sollte während einer Therapie mit Ciclosporin mit Vorsicht begonnen werden. Bei Patienten unter Tioblis und Ciclosporin sollten die Ciclosporinspiegel überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fibrate: Die gemeinsame Anwendung von Fenofibrat oder Gemfibrozil erhöhte die Konzentration von Gesamt-Ezetimib auf das ca. 1,5- bzw. 1,7-fache. Auch wenn diesen Erhöhungen keine klinische Bedeutung beigemessen wird, wird die gemeinsame Anwendung von Tioblis mit Fibraten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Atorvastatin

CYP3A4-Inhibitoren: Für potente CYP3A4-Inhibitoren wurde gezeigt, dass sie zu einer deutlichen Erhöhung der Atorvastatinspiegel führen (siehe Tabelle 1 auf Seite 4 und weitere spezielle Informationen unten). Die gemeinsame Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol und HIV-Protease-Inhibitoren wie Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir etc.) sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Falls eine gemeinsame Anwendung mit diesen Arzneimitteln und Tioblis nicht vermieden werden kann, sollten niedrigere Anfangs- und Maximaldosen von Tioblis in Betracht gezogen und die Patienten angemessen klinisch überwacht werden (siehe Tabelle 1). Moderate CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Diltiazem, Verapamil und Fluconazol) können die Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen (siehe Tabelle 1). Ein erhöhtes Myopathierisiko wurde bei der Anwendung von

Erythromycin in Kombination mit Statinen beobachtet. Interaktionsstudien zur Untersuchung der Wechselwirkungen von Amiodaron oder Verapamil mit Atorvastatin wurden nicht durchgeführt. Sowohl Amiodaron als auch Verapamil sind bekannt dafür, die Aktivität von CYP3A4 zu hemmen, so dass eine gemeinsame Anwendung von Tioblis zu einer erhöhten Exposition an Atorvastatin führen kann. Deshalb sollte bei gemeinsamer Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren eine niedrigere Maximaldosis von Tioblis in Betracht gezogen und die Patienten angemessen klinisch überwacht werden. Eine angemessene klinische Überwachung wird bei Behandlungsbeginn oder nachfolgenden Dosisanpassungen des Inhibitors empfohlen.

BCRP (Brustkrebs-Resistenz-Protein – „Breast Cancer Resistant Protein“-Inhibitoren: Die gemeinsame Anwendung von Tioblis mit Arzneimitteln aus der Klasse der BCRP-Inhibitoren (z. B. Elbasvir und Grazoprevir) kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und somit zu einem erhöhten Myopathierisiko führen. In Abhängigkeit von der verordneten Dosis sollte deshalb eine Dosisanpassung von Atorvastatin erwogen werden. Die gemeinsame Anwendung von Elbasvir und Grazoprevir mit Atorvastatin erhöht die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin um das 1,9-fache (siehe Tabelle 1). Demzufolge sollte eine Tageshöchstdosis von Tioblis 10 mg/20 mg bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel mit den Wirkstoffen Elbasvir oder Grazoprevir erhalten, nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

CYP3A4-Induktoren: Die gemeinsame Anwendung von Atorvastatin mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Efavirenz, Rifampicin, Johanniskraut) kann zu schwankenden (variablen) Erniedrigungen der Plasmaspiegel von Atorvastatin führen. Aufgrund des dualen Wechselwirkungsmechanismus von Rifampicin (CYP3A4-Induktion und Inhibition des hepatozytischen Aufnahmetransporters OATP1B1) wird die zeitgleiche Anwendung von Tioblis mit Rifampicin empfohlen, da die verzögerte Gabe von Atorvastatin nach der Gabe von Rifampicin mit einer signifikanten Erniedrigung der Plasmaspiegel von Atorvastatin in Zusammenhang gebracht wurde. Die Auswirkungen von Rifampicin auf Atorvastatinspiegel in Hepatozyten sind jedoch nicht bekannt und falls eine gemeinsame Anwendung nicht vermieden werden kann, sollten die Patienten sorgfältig im Hinblick auf die Wirksamkeit überwacht werden.

Inhibitoren von Transportproteinen: Inhibitoren von Transportproteinen (z. B. Ciclosporin) können die systemische Exposition von Atorvastatin erhöhen (siehe Tabelle 1). Die Auswirkungen der Inhibition von hepatischen Aufnahmetransportern auf die Atorvastatinspiegel in Hepatozyten sind nicht bekannt. Sofern eine gemeinsame Anwendung nicht vermieden werden kann, werden eine Dosisreduktion von Tioblis und eine klinische Überwachung hinsichtlich der Wirksamkeit empfohlen (siehe Tabelle 1).

Gemfibrozil/Fibrate: Die Anwendung von Fibraten allein wird gelegentlich mit muskelbezogenen Nebenwirkungen einschließlich Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht. Ein erhöhtes Risiko für derartige Nebenwirkungen kann durch die gemeinsame Anwendung von Fibraten mit Atorvastatin bestehen.

Tioblis® Filmtabletten



Ezetimib: Die Anwendung von Ezetimib allein wird mit muskelbezogenen Nebenwirkungen einschließlich Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht. Daher kann durch die gemeinsame Anwendung von Ezetimib mit Atorvastatin ein erhöhtes Risiko für derartige Nebenwirkungen bestehen. Eine angemessene klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.

Colestipol: Bei der gemeinsamen Anwendung von Colestipol mit Atorvastatin waren die Plasmaspiegel von Atorvastatin und seiner aktiven Metaboliten erniedrigt (um ca. 25 %). Die lipidsenkende Wirkung war hingegen höher bei der gemeinsamen Anwendung von Colestipol und Atorvastatin im Vergleich zur jeweiligen alleinigen Anwendung der beiden Arzneimittel.

Fusidinsäure: Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Der dieser Wechselwirkung zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beides) ist derzeit noch nicht geklärt. Bei Patienten, die diese Kombination erhielten, wurde über das Auftreten einer Rhabdomyolyse berichtet (darunter einige Fälle mit Todesfolge).

Sofern eine systemische Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, ist die Behandlung mit Atorvastatin während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen.

Siehe ebenfalls Abschnitt 4.4.

Colchicin: Es wurden keine Interaktionsstudien mit Atorvastatin und Colchicin durchgeführt. Da Fälle von Myopathie bei gemeinsamer Anwendung von Atorvastatin mit Colchicin berichtet wurden, ist bei der Verschreibung von Atorvastatin zusammen mit Colchicin Vorsicht angezeigt.

Boceprevir: Bei gemeinsamer Anwendung mit Boceprevir war die Exposition mit Atorvastatin erhöht. Sofern eine gemeinsame Anwendung mit Tioblis erforderlich ist, sollte die Behandlung mit der niedrigsten Dosis von Tioblis begonnen werden. Die Dosis sollte unter sicherheitsbezogener Überwachung bis zur erwünschten klinischen Wirkung nach oben titriert werden, ohne jedoch eine Tageshöchstdosis von 10 mg/20 mg zu überschreiten. Bei Patienten, die bereits Tioblis erhalten, sollte eine Tageshöchstdosis von 10 mg/20 mg während einer gemeinsamen Behandlung mit Boceprevir nicht überschritten werden.

Wirkungen von Tioblis auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Ezetimib

In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass Ezetimib die Cytochrom-P450-Stoffwechselenzyme nicht induziert. Es wurden keine klinisch bedeutenden pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Ezetimib und Arzneimitteln beobachtet, die bekanntermaßen über Cytochrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 und 3A4 oder N-Acetyltransferase metabolisiert werden.

Antikoagulanzen: In einer Studie mit 12 gesunden erwachsenen Männern hatte die gemeinsame Anwendung von Ezetimib (10 mg einmal täglich) keine signifikante Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von Warfarin und auf die Prothrombinzeit. Nach Markteinführung wurde jedoch über Erhöhungen der „International Normalized Ratio“ (INR) bei Patienten unter Warfarin- oder Fludion-Therapie berichtet, die zusätzlich Ezetimib erhielten. Bei Zugabe von Tioblis zu Warfarin, einem

anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fludion ist die „International Normalized Ratio“ (INR) entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Atorvastatin

Digoxin: Bei gemeinsamer Gabe von mehreren Dosen Digoxin und 10 mg Atorvastatin stiegen die Steady-State-Plasmaspiegel von Digoxin leicht an. Patienten unter Digoxin sollten in geeigneter Weise überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva: Die gemeinsame Anwendung von Atorvastatin mit einem oralen Kontrazeptivum führte zu erhöhten Plasmaspiegeln von Norethisteron und Ethinylestradiol.

Warfarin: Im Rahmen einer klinischen Studie mit Patienten unter chronischer Warfarintherapie führte die gemeinsame Gabe mit täglich 80 mg Atorvastatin während der ersten 4 Tage zu einer leichten Verkürzung der Prothrombinzeit um ca. 1,7 Sekunden, welche sich nach 15 Tagen Behandlung mit Atorvastatin wieder normalisierte. Obwohl nur in sehr seltenen Fällen über klinisch signifikante Wechselwirkungen mit der Gerinnungshemmung berichtet wurde, sollte bei Patienten unter Cumarin-Antikoagulanzen die Prothrombinzeit vor Behandlungsbeginn und ausreichend häufig in der frühen Therapiephase mit Tioblis bestimmt werden, um sicherzustellen, dass keine signifikante Änderung der Prothrombinzeit auftritt. Bei nachgewiesener Stabilisierung der Prothrombinzeit kann diese in den üblichen, für Patienten unter Therapie mit Cumarin-Antikoagulanzen empfohlenen Zeitabständen gemessen werden. Sofern die Dosis von Tioblis geändert oder die Behandlung abgebrochen wird, sollte in gleicher Weise wiederholt ver-

Tabelle 1

Auswirkungen von Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin bei gemeinsamer Anwendung

Gemeinsam angewendetes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		Tioblis
	Dosis (mg)	Veränderung der AUC ^a	Klinische Empfehlungen [#]
Tipranavir 500 mg 2-mal täglich/ Ritonavir 200 mg 2-mal täglich, 8 Tage (Tage 14 bis 21)	40 mg an Tag 1, 10 mg an Tag 20	↑ 9,4-fach	Bei notwendiger gemeinsamer Gabe mit Tioblis ist eine Tageshöchstdosis von Tioblis 10 mg/10 mg nicht zu überschreiten. Klinische Überwachung der Patienten wird empfohlen.
Ciclosporin 5,2 mg/kg/Tag, gleichbleibende Dosis	10 mg einmal täglich über 28 Tage	↑ 8,7-fach	
Lopinavir 400 mg 2-mal täglich/ Ritonavir 100 mg 2-mal täglich, 14 Tage	20 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 5,9-fach	Bei notwendiger gemeinsamer Gabe mit Tioblis wird eine niedrigere Erhaltungsdosis von Tioblis empfohlen. Bei Dosen von Tioblis über 10 mg/20 mg wird die klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Clarithromycin 500 mg 2-mal täglich, 9 Tage	80 mg einmal täglich über 8 Tage	↑ 4,4-fach	
Saquinavir 400 mg 2-mal täglich/ Ritonavir 300 mg 2-mal täglich (von Tag 5 bis 7 mit Anstieg auf 400 mg an Tag 8), an den Tagen 5 bis 18 jeweils 30 Minuten nach der Gabe von Atorvastatin	40 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 3,9-fach	Bei notwendiger gemeinsamer Gabe mit Tioblis wird eine niedrigere Erhaltungsdosis von Tioblis empfohlen. Bei Dosen von Tioblis über 10 mg/40 mg wird die klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Darunavir 300 mg 2-mal täglich/ Ritonavir 100 mg 2-mal täglich, 9 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 3,3-fach	
Itraconazol 200 mg einmal täglich, 4 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 3,3-fach	
Fosamprenavir 700 mg 2-mal täglich/ Ritonavir 100 mg 2-mal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 2,5-fach	
Fosamprenavir 1.400 mg 2-mal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 2,3-fach	
Nelfinavir 1.250 mg 2-mal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 28 Tage	↑ 1,7-fach [^]	Keine besondere Empfehlung.
Grapefruitsaft 240 ml einmal täglich [*]	40 mg als Einmalgabe	↑ 37 %	Der Genuss von größeren Mengen Grapefruitsaft bei gleichzeitiger Einnahme von Tioblis wird nicht empfohlen.

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

Gemeinsam angewendetes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		Tioblis
	Dosis (mg)	Veränderung der AUC ^{&}	Klinische Empfehlungen [#]
Diltiazem 240 mg einmal täglich, 28 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 51 %	Nach Behandlungsbeginn oder nach Dosisanpassungen von Diltiazem wird eine angemessene klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Erythromycin 500 mg 4-mal täglich, 7 Tage	10 mg als Einmalgabe	↑ 33 % [^]	Ein Absenken der Maximaldosis und die klinische Überwachung der Patienten werden empfohlen.
Amlodipin 10 mg einmalig	80 mg als Einmalgabe	↑ 18 %	Keine besondere Empfehlung.
Cimetidin 300 mg 4-mal täglich, 2 Wochen	10 mg einmal täglich über 4 Wochen	↓ weniger als 1 % [^]	Keine besondere Empfehlung.
Antazida-Suspension von Magnesium- und Aluminiumhydroxiden 30 ml 4-mal täglich, 4 Wochen	10 mg einmal täglich über 4 Wochen	↓ 35 % [^]	Keine besondere Empfehlung.
Efavirenz 600 mg einmal täglich, 14 Tage	10 mg über 3 Tage	↓ 41 %	Keine besondere Empfehlung.
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 7 Tage (gemeinsame Gabe)	40 mg als Einmalgabe	↑ 30 %	Sofern die gemeinsame Anwendung nicht vermieden werden kann, wird eine zeitgleiche Gabe von Tioblis mit Rifampicin unter klinischer Überwachung empfohlen.
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 5 Tage (zeitversetzte Gabe)	40 mg als Einmalgabe	↓ 80 %	
Gemfibrozil 600 mg 2-mal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 35 %	Nicht empfohlen.
Fenofibrat 160 mg einmal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 3 %	Nicht empfohlen.
Boceprevir 800 mg 3-mal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 2,3-fach	Eine niedrigere Anfangsdosis und die klinische Überwachung der Patienten werden empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung mit Boceprevir ist eine Tageshöchstdosis von Tioblis 10 mg/20 mg nicht zu überschreiten.
Elbasvir 50 mg + Grazoprevir 200 mg einmal täglich, 13 Tage	20 mg als Einmalgabe	↑ 1,9-fach	Eine Tageshöchstdosis von Tioblis 10 mg/20 mg ist bei gemeinsamer Anwendung mit Arzneimitteln, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, nicht zu überschreiten.

[&] Daten, die als x-fache Veränderung angegeben sind, beziehen sich auf ein einfaches Verhältnis aus gemeinsamer Anwendung und alleiniger Anwendung von Atorvastatin (d. h. 1-fach = keine Veränderung). Daten, die als prozentuale Änderung angegeben sind, beziehen sich auf die prozentuale Veränderung in Bezug auf die alleinige Anwendung von Atorvastatin (d. h. 0 % = keine Veränderung).

[#] Siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 bzgl. der klinischen Relevanz.

^{*} Enthält einen oder mehrere Inhaltsstoffe, die CYP3A4 inhibieren und somit die Plasmaspiegel von Arzneimitteln erhöhen können, welche über CYP3A4 metabolisiert werden. Der Genuss eines Glases mit 240 ml Grapefruitsaft führte ebenfalls zur Abnahme der AUC des aktiven Ortho-hydroxy-Metaboliten um 20,4 %. Größere Mengen Grapefruitsaft (mehr als 1,2 l täglich über 5 Tage) erhöhten die AUC von Atorvastatin um das 2,5-Fache und die AUC der aktiven Bestandteile (Atorvastatin und Metabolite).

[^] Gesamte Aktivität der Atorvastatin-Äquivalenz

↑ = Anstieg; ↓ = Abnahme

Tabelle 2

Auswirkungen von Atorvastatin auf die Pharmakokinetik von gemeinsam angewendeten Arzneimitteln

Atorvastatin und Dosierung	Gemeinsam angewendetes Arzneimittel		
	Arzneimittel und Dosierung (mg)	Veränderung der AUC ^{&}	Klinische Empfehlungen
80 mg einmal täglich über 10 Tage	Digoxin 0,25 mg einmal täglich, 20 Tage	↑ 15 %	Patienten, die Digoxin einnehmen, sollten angemessen klinisch überwacht werden.
40 mg einmal täglich über 22 Tage	Orales Kontrazeptivum einmal täglich, 2 Monate • Norethisteron 1 mg • Ethinylestradiol 35 µg	↑ 28 %	Keine besondere Empfehlung.
		↑ 19 %	
80 mg einmal täglich über 15 Tage	* Phenazon 600 mg als Einmalgabe	↑ 3 %	Keine besondere Empfehlung.
10 mg einmal täglich über 4 Tage	Fosamprenavir 1.400 mg zweimal täglich, 14 Tage	↓ 27 %	Keine besondere Empfehlung.

[&] Daten, die als prozentuale Veränderung angegeben sind, beziehen sich auf die prozentuale Veränderung in Bezug auf die alleinige Anwendung von Atorvastatin (d. h. 0 % = keine Veränderung).

^{*} Die gemeinsame Mehrfachgabe von Atorvastatin und Phenazon hatte nur geringe oder nicht erkennbare Auswirkungen auf die Ausscheidung von Phenazon.

↑ = Anstieg; ↓ = Abnahme

fahren werden. Bei Patienten, die keine Antikoagulanzen erhalten, steht eine Therapie mit Atorvastatin in keiner Verbindung zu Blutungen oder Änderungen der Prothrombinzeit.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft

Atherosklerose ist ein chronischer Prozess und das übliche Absetzen von Lipidsenkern während der Schwangerschaft sollte nur einen geringen Einfluss auf das Langzeitrisiko einer primären Hypercholesterinämie haben.

Tioblis

Tioblis ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Tioblis bei Schwangeren vor.

Die gemeinsame Anwendung von Ezetimib und Atorvastatin bei trächtigen Ratten zeigte einen mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang stehenden Anstieg der skeletalen Veränderung „verminderte Ossifikation der Sternebrae“ in der Ezetimib/Atorvastatin-Hochdosisgruppe. Dies könnte mit dem beobachteten verringerten fötalen Körpergewicht zusammenhängen. Bei trächtigen Kaninchen war die beobachtete Inzidenz skeletaler Deformationen gering (fusionierte Sternebrae, kaudale Wirbelfusion und asymmetrische Veränderungen der Sternebrae).

Atorvastatin

Die Sicherheit von Atorvastatin bei Schwangeren ist bisher nicht belegt. Bei schwangeren Frauen wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit Atorvastatin durchgeführt.

Es liegen seltene Berichte über angeborene Fehlbildungen nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Ezetimib

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ezetimib bei Schwangeren vor.

Stillzeit

Tioblis ist während der Stillzeit kontraindiziert. Aufgrund von möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen sollten Frauen, die Tioblis erhalten, nicht stillen. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Ezetimib in die Muttermilch übergeht. Bei Ratten wurden in der Milch und im Plasma ähnliche Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob die wirksamen Bestandteile von Tioblis in die Muttermilch übergehen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität mit Tioblis durchgeführt.

Atorvastatin

In Tierstudien hatte Atorvastatin keine Auswirkungen auf die weibliche oder männliche Fertilität.

Ezetimib

Ezetimib hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität von weiblichen oder männlichen Ratten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tioblis hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass über Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Tioblis (oder die zu Tioblis äquivalente gemeinsame Anwendung von Ezetimib und Atorvastatin) wurde bei mehr als 2.400 Patienten in 7 klinischen Studien untersucht.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$).

siehe Tabelle unten

Laborwerte

In kontrollierten klinischen Studien betrug die Inzidenz klinisch bedeutender Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT und/oder AST \geq dem Dreifachen des oberen Normwertes in Folge) 0,6 % unter Tioblis. Diese Erhöhungen waren im Allgemeinen asymptomatisch, standen nicht im Zusammenhang mit einer Cholestase und kehrten nach Absetzen der Therapie oder bei Fortsetzung der Behandlung auf den Ausgangswert zurück (siehe Abschnitt 4.4).

Erfahrungen nach Markteinführung und Erfahrungen aus weiteren klinischen Studien

Die folgenden Nebenwirkungen wurden zusätzlich nach Markteinführung unter Tioblis bzw. in klinischen Studien oder nach Markteinführung unter Ezetimib oder Atorvastatin berichtet.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Nasopharyngitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie

Tioblis		
Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Grippe (Influenza)	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Depression; Schlaflosigkeit; Schlafstörungen	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl; Störung der Geschmackswahrnehmung; Kopfschmerzen; Parästhesie	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Sinusbradykardie	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hitzewallung	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Häufig
	Abdominale Beschwerden; aufgetriebener Bauch; Abdominalschmerzen; Schmerzen im Unterbauch; Schmerzen im Oberbauch; Obstipation; Dyspepsie; Flatulenz; häufige Darmentleerungen; Gastritis; Übelkeit; Magenbeschwerden	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne; Urtikaria	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie	Häufig
	Arthralgie; Rückenschmerzen; Muskelermüdung; Muskelspasmen; Muskelschwäche; Schmerzen in den Extremitäten	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie; Ermüdung (Fatigue); Unwohlsein; Ödem	Gelegentlich
Untersuchungen	ALT und/oder AST erhöht; alkalische Phosphatase erhöht; Kreatinphosphokinase (CPK) im Blut erhöht; Gamma-Glutamyltransferase erhöht; Leberenzyme erhöht; anormaler Leberfunktionstest; Gewichtszunahme	Gelegentlich

Erkrankungen des Immunsystems: Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie, Angioödem, Ausschlag und Urtikaria

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: verminderter Appetit; anorektische Störungen; Hyperglykämie; Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen: Alpträume

Erkrankungen des Nervensystems: Hypästhesie; Amnesie; periphere Neuropathie

Augenerkrankungen: verschwommenes Sehen; Sehstörung

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: Tinnitus; Hörverlust

Gefäßkrankungen: Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Husten; Kehlkopfschmerzen; Epistaxis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Pankreatitis; gastroösophageale Refluxerkrankung; Aufstoßen; Erbrechen; Mundtrockenheit

Leber- und Gallenerkrankungen: Hepatitis; Cholelithiasis; Cholezystitis; Cholestase; Leberversagen mit teils letalem Ausgang

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Alopezie; Hautausschlag; Pruritus; Erythema multiforme; angioneurotisches Ödem; bullöse Dermatitis einschließlich Erythema multiforme; Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom (*Epidermolysis acuta toxica*)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Myopathie/Rhabdomyolyse; Nackenschmerzen; Schwellung an den Gelenken; Myositis; immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (Häufigkeit nicht bekannt) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Schmerzen im Brustkorb; Schmerzen; peripheres Ödem; Fieber

Untersuchungen: Leukozyten im Urin positiv

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Tendinopathie, gelegentlich bis hin zur Sehnenruptur

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Störungen der Sexualfunktion
- In Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4)
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, bestehende Hypertonie).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Tioblis

Im Fall einer Überdosierung sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Leberfunktionstests sollten durchgeführt und die CPK-Serumspiegel überwacht werden.

Ezetimib

In klinischen Studien wurde die Gabe von 50 mg Ezetimib/Tag bei 15 Probanden über 14 Tage wie auch die Gabe von 40 mg/Tag bei 18 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie über 56 Tage im Allgemeinen gut vertragen. Einige Fälle von Überdosierung wurden berichtet, die meist nicht von Nebenwirkungen begleitet waren. Die berichteten Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend. Bei Tieren wurden nach oral verabreichten Einzeldosen von 5.000 mg Ezetimib/kg an Ratten und Mäusen sowie von 3.000 mg Ezetimib/kg an Hunden keine toxischen Effekte beobachtet.

Atorvastatin

Aufgrund der beträchtlichen Plasmaproteinbindung von Atorvastatin ist eine signifikante Beschleunigung der Ausscheidung durch Hämodialyse nicht zu erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10BA05

Tioblis (Ezetimib/Atorvastatin) ist ein Lipidsenker, der selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmt und die endogene Cholesterinsynthese reduziert.

Wirkmechanismus

Tioblis

Das Cholesterin im Plasma stammt aus der intestinalen Resorption und der endogenen Synthese. Tioblis enthält Ezetimib und Atorvastatin, zwei lipidsenkende Wirkstoffe mit komplementären Wirkmechanismen. Tioblis senkt erhöhte Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, Triglyzeriden, non-HDL-Cholesterin und erhöht HDL-Cholesterin durch die duale Hemmung der Cholesterinresorption und -synthese.

Ezetimib

Ezetimib hemmt die intestinale Cholesterinresorption. Ezetimib ist nach oraler Einnahme wirksam und sein Wirkmechanismus unterscheidet sich von dem anderer lipidsenkender Wirkstoffklassen (z. B. Statine, Gallensäure bindenden Wirkstoffen [Harze], Fibrate und Phytosterine). Das molekulare Target von Ezetimib ist der Steroltransporter, das Niemann-Pick-C1-Like-1(NPC1L1)-Protein, welches für die intestinale Aufnahme von Cholesterin und Phytosterinen verantwortlich ist.

Ezetimib lagert sich am Bürstensaum des Dünndarms an und hemmt die Cholesterinresorption, was zu einem verminderten

Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber führt. Statine reduzieren die Cholesterinsynthese in der Leber und gemeinsam führen diese unterschiedlichen Wirkungsmechanismen zu einer komplementären Cholesterinsenkung. In einer zweiwöchigen klinischen Studie an 18 Patienten mit Hypercholesterinämie hemmte Ezetimib im Vergleich zu Placebo die intestinale Cholesterinresorption um ca. 54 %.

Eine Reihe von präklinischen Studien wurde durchgeführt, um die Selektivität von Ezetimib für die Hemmung der Cholesterinresorption zu bestimmen. Ezetimib hemmte die Resorption von radioaktiv markiertem [¹⁴C]Cholesterin ohne Wirkung auf die Resorption von Triglyzeriden, Fettsäuren, Gallensäuren, Progesteron, Ethinylestradiol oder der fettlöslichen Vitamine A und D.

Atorvastatin

Atorvastatin ist ein selektiver und kompetitiver Inhibitor der HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbestimmend die Umsetzung von 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Coenzym-A zu Mevalonsäure, einer Vorstufe bei der Synthese von Sterolen einschließlich Cholesterin. Triglyzeride und Cholesterin werden in der Leber in Very Low Density Lipoproteine (VLDL) eingebaut und zum weiteren Transport in periphere Gewebe an das Plasma abgegeben. Low Density Lipoproteine (LDL) entstehen aus VLDL und werden hauptsächlich über Rezeptoren mit hoher LDL-Affinität (LDL-Rezeptoren) abgebaut.

Atorvastatin senkt Plasmacholesterin- und Lipoprotein-Serumspiegel durch Hemmung von HMG-CoA-Reduktase und als Folge davon die Cholesterinbiosynthese in der Leber und erhöht die Anzahl der hepatischen LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche, wodurch die Aufnahme und der Abbau von LDL beschleunigt werden.

Atorvastatin senkt die LDL-Produktion und die Anzahl der LDL-Partikel. Atorvastatin führt zu einem umfassenden und anhaltenden Anstieg der LDL-Rezeptoraktivität verbunden mit einer Veränderung zugunsten der Qualität der zirkulierenden LDL-Partikel. Atorvastatin senkt wirksam das LDL-Cholesterin bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, einer Population, die üblicherweise nicht auf Lipidsenker anspricht.

Im Rahmen einer Dosis-Wirkungs-Studie wurde gezeigt, dass Atorvastatin zu einer Senkung von Gesamtcholesterin (30 %–46 %), LDL-Cholesterin (41 %–61 %), Apolipoprotein B (34 %–50 %) und Triglyzeriden (14 %–33 %) führte bei gleichzeitiger Erhöhung von HDL-Cholesterin und Apolipoprotein A1 in variablem Ausmaß. Diese Ergebnisse wurden in gleichem Maß bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, nicht familiären Formen der Hypercholesterinämie sowie gemischter Hyperlipidämie einschließlich Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In kontrollierten klinischen Studien führte Tioblis zu einer signifikanten Senkung von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B und Triglyzeriden und einer Erhöhung von HDL-Cholesterin bei Patienten mit Hypercholesterinämie.

Tabelle 3

Ansprechen von Patienten mit primärer Hyperlipidämie auf Tioblis (mittlere^a prozentuale [%] Veränderung zum Ausgangswert [unbehandelt]^b nach 12 Wochen)

Behandlung (Tagesdosis)	n	Gesamtcholesterin	LDL-Cholesterin	Apolipoprotein B	Triglyzeride ^a	HDL-Cholesterin	Non-HDL-Cholesterin
Gepoolte Daten (alle Dosen von Tioblis) ^c	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Gepoolte Daten (alle Dosen von Atorvastatin) ^c	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Ezetimib 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Plazebo	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
Tioblis nach Dosis							
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 nach 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 Für Triglyzeride prozentuale (%) mediane Veränderung vom Ausgangswert

^b Ausgangswert, d. h. keine Behandlung mit einem Lipidsenker

^c Insgesamt senkte Tioblis (10 mg/10 mg bis 10 mg/80 mg) signifikant die Spiegel von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, Triglyzeriden und non-HDL-Cholesterin und erhöhte die Spiegel von HDL-Cholesterin im Vergleich zu den entsprechenden Atorvastatin-Dosen (10 mg bis 80 mg).

Primäre Hypercholesterinämie

Im Rahmen einer plazebokontrollierten Studie erhielten 628 Patienten mit Hyperlipidämie für bis zu 12 Wochen randomisiert Plazebo, Ezetimib (10 mg), Atorvastatin (10 mg, 20 mg, 40 mg oder 80 mg) oder gemeinsam Ezetimib und Atorvastatin äquivalent zu Tioblis (10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg und 10 mg/80 mg).

Patienten, die sämtliche Dosierungen von Tioblis erhielten, wurden mit den Patienten, die sämtliche Dosierungen von Atorvastatin erhielten, verglichen. Tioblis senkte die Spiegel von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, Triglyzeriden und non-HDL-Cholesterin und erhöhte HDL-Cholesterin signifikant stärker als Atorvastatin allein (siehe Tabelle 3 oben).

Im Rahmen der kontrollierten TEMPO-Studie (Titration of Atorvastatin Versus Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia) wurden 184 Patienten mit moderatem Risiko einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und LDL-Cholesterinspiegeln zwischen $\geq 2,6$ mmol/l und $\leq 4,1$ mmol/l eingeschlossen. Alle Patienten erhielten 20 mg Atorvastatin über einen Mindestzeitraum von 4 Wochen vor Randomisierung. Die Patienten, welche einen LDL-Cholesterinspiegel von $< 2,6$ mmol/l nicht erreicht hatten, erhielten randomisiert gemeinsam Ezetimib und Atorvastatin (äquivalent zu Tioblis 10 mg/20 mg) oder Atorvastatin 40 mg über einen Zeitraum von 6 Wochen.

Tioblis 10 mg/20 mg war signifikant wirksamer als die Verdopplung der Atorvastatindosis auf 40 mg im Hinblick auf eine weitere Senkung der Spiegel von Gesamtcholesterin (-20 % vs. -7 %), LDL-Cholesterin (-31 % vs. -11 %), Apolipoprotein B (-21 % vs. -8 %) und non-HDL-Cholesterin (-27 % vs. -10 %). Die Unterschiede der Ergebnisse hinsichtlich HDL-Cholesterin und Triglyzeriden waren zwi-

schen beiden Behandlungsarmen nicht signifikant. Des Weiteren erreichten signifikant mehr Patienten unter Tioblis 10 mg/20 mg einen LDL-Cholesterinspiegel von $< 2,6$ mmol/l im Vergleich zu den Patienten unter Atorvastatin 40 mg (84 % vs. 49 %).

Im Rahmen der kontrollierten EZ-PATH-Studie (Ezetimibe Plus Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients) wurden 556 Patienten mit hohem Risiko einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und LDL-Cholesterinspiegeln zwischen $\geq 1,8$ mmol/l und $\leq 4,1$ mmol/l eingeschlossen. Alle Patienten erhielten 40 mg Atorvastatin über einen Mindestzeitraum von 4 Wochen vor Randomisierung. Die Patienten, welche einen LDL-Cholesterinspiegel von $< 1,8$ mmol/l nicht erreicht hatten, erhielten randomisiert gemeinsam Ezetimib und Atorvastatin (äquivalent zu Tioblis 10 mg/40 mg) oder Atorvastatin 80 mg über einen Zeitraum von 6 Wochen.

Tioblis 10 mg/40 mg war signifikant wirksamer als die Verdopplung der Atorvastatindosis auf 80 mg im Hinblick auf eine weitere Senkung der Spiegel von Gesamtcholesterin (-17 % vs. -7 %), LDL-Cholesterin (-27 % vs. -11 %), Apolipoprotein B (-18 % vs. -8 %), Triglyzeriden (-12 % vs. -6 %) und non-HDL-Cholesterin (-23 % vs. -9 %). Die Unterschiede der Ergebnisse hinsichtlich HDL-Cholesterin waren zwischen beiden Behandlungsarmen nicht signifikant.

Darüber hinaus erreichten signifikant mehr Patienten unter Tioblis 10 mg/40 mg einen LDL-Cholesterinspiegel von $< 1,8$ mmol/l im Vergleich zu den Patienten unter Atorvastatin 80 mg (74 % vs. 32 %).

Im Rahmen einer plazebokontrollierten, 8-wöchigen Studie erhielten 308 Patienten mit Hypercholesterinämie, die bereits mit Atorvastatin behandelt wurden, aber nicht den LDL-Cholesterin-Zielwert gemäß der NCEP-Richtlinie („National Cholesterol Education

Program“) erreicht hatten (LDL-Cholesterin-Zielwert basierend auf dem LDL-Cholesterin-Ausgangswert und dem KHK-Risiko), randomisiert entweder Ezetimib 10 mg oder Plazebo als Zusatz zur Atorvastatin-Monotherapie.

Von den Patienten, deren LDL-Cholesterin-Ausgangswert nicht dem Zielwert entsprach (ca. 83 %), erreichten signifikant mehr Patienten unter gemeinsamer Gabe von Ezetimib und Atorvastatin ihren LDL-Cholesterin-Zielwert im Vergleich zu den Patienten unter gemeinsamer Gabe von Plazebo und Atorvastatin (67 % vs. 19 %). Ezetimib senkte nach Zugabe zur Behandlung mit Atorvastatin die Spiegel von LDL-Cholesterin signifikant stärker als Plazebo nach Zugabe zur Behandlung mit Atorvastatin (25 % vs. 4 %). Darüber hinaus senkte Ezetimib nach Zugabe zur Behandlung mit Atorvastatin die Spiegel von Gesamtcholesterin, Apolipoprotein B und Triglyzeriden signifikant im Vergleich zu Plazebo nach Zugabe zur Behandlung mit Atorvastatin.

Im Rahmen einer kontrollierten, 12-wöchigen, zweiphasigen Studie erhielten 1.539 mit Atorvastatin 10 mg vorbehandelte Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und LDL-Cholesterinspiegeln zwischen 2,6 mmol/l und 4,1 mmol/l randomisiert Atorvastatin 20 mg, Rosuvastatin 10 mg oder Tioblis 10 mg/10 mg. Nach 6 Wochen Behandlungsdauer (Phase I) wechselten die Patienten unter Atorvastatin 20 mg, die einen LDL-Cholesterinspiegel von $< 2,6$ mmol/l nicht erreicht hatten, auf eine Behandlung mit entweder Atorvastatin 40 mg oder Tioblis 10 mg/20 mg über einen Zeitraum von 6 Wochen (Phase II). In analoger Weise wechselten die Patienten unter Rosuvastatin 10 mg auf entweder Rosuvastatin 20 mg oder Tioblis 10 mg/20 mg. Die Daten zur Senkung der LDL-Cholesterinspiegel sowie zu Vergleichen zwischen dem Tioblis Behandlungsarm und den anderen untersuchten Behandlungsarmen sind in Tabelle 4 auf Seite 9 aufgeführt. Tabelle 4 enthält keine Daten, um die Wirkungen von Tioblis 10 mg/10 mg oder 10 mg/20 mg

Tabelle 4

Ansprechen von Hochrisiko-Patienten auf Tioblis* mit LDL-Cholesterinspiegeln zwischen 2,6 mmol/l und 4,1 mmol/l und mit zu Beginn bestehender Vorbehandlung mit Atorvastatin 10 mg

Behandlung	n	Prozentuale (%) Veränderung zum Ausgangswert [†]					
		Gesamtcholesterin	LDL-Cholesterin	Apolipoprotein B	Triglyzeride [‡]	HDL-Cholesterin	Non-HDL-Cholesterin
Phase I							
Wechsel von Atorvastatin 10 mg							
Tioblis 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 [§]
Phase II							
Wechsel von Atorvastatin 20 mg							
Tioblis 10 mg/20 mg	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Atorvastatin 40 mg	124	-3,8 ^p	-6,9 ^p	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 ^p
Wechsel von Rosuvastatin 10 mg							
Tioblis 10 mg/20 mg	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Rosuvastatin 20 mg	205	-4,5 ^p	-7,5 ^p	-4,1 ^p	-3,2 [§]	+0,8	-6,4 ^p

* Gemeinsame Gabe von Ezetimib und Atorvastatin äquivalent zu Tioblis 10 mg/10 mg oder Tioblis 10 mg/20 mg

[†] M-Schätzer (basierend auf der Methode von Huber; 95 % KI und p-Wert wurden von einem robusten Regressionsmodell hinsichtlich der Behandlung und dem Ausgangswert abgeleitet)

[‡] Geometrische mittlere prozentuale Veränderungen der Triglyzeride zum Ausgangswert, welche auf der Grundlage einer Rücktransformation durch Potenzieren der modellbasierten Mittelwerte der kleinsten Fehlerquadrate berechnet und als (geometrisches Mittel - 1) multipliziert mit 100 dargestellt wurden.

[§] p < 0,001 vs. Tioblis 10 mg/10 mg

[¶] p < 0,01 vs. Tioblis 10 mg/10 mg

[#] p < 0,05 vs. Tioblis 10 mg/10 mg

^p p < 0,001 vs. Tioblis 10 mg/20 mg

[§] p < 0,05 vs. Tioblis 10 mg/20 mg

mit höheren Dosen als Atorvastatin 40 mg oder Rosuvastatin 20 mg zu vergleichen.

Im Rahmen der plazebokontrollierten MIRACL-Studie (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) erhielten Patienten mit akutem Koronarsyndrom (Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris) randomisiert Atorvastatin 80 mg/Tag (n = 1.538) oder Plazebo (n = 1.548). Die Behandlung wurde in der Akutphase nach Krankenhauseinweisung eingeleitet und dauerte 16 Wochen. Die Behandlung mit Atorvastatin 80 mg/Tag ergab eine Risikoreduktion von 16 % (p = 0,048) bezogen auf den kombinierten primären Endpunkt der Studie: Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Herzstillstand mit Wiederbelebung oder Angina pectoris mit Nachweis auf myokardiale Ischämie und Notwendigkeit stationärer Behandlung. Diese Risikoreduktion resultierte hauptsächlich aus der um 26 % gesenkten erneuten Krankenhauseinweisung aufgrund von Angina pectoris mit Nachweis auf myokardiale Ischämie (p = 0,018).

Tioblis enthält Atorvastatin. Im Rahmen der plazebokontrollierten ASCOTT-LLA-Studie (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm) wurde die Wirkung von Atorvastatin 10 mg im Hinblick auf tödliche und nicht-tödliche koronare Herzkrankheit bei 10.305 Patienten mit Bluthochdruck untersucht. Die Patienten waren 40-80 Jahre alt, hatten Gesamtcholesterinspiegel von ≤ 6,5 mmol/l und mindestens 3 kardiovaskuläre Risikofaktoren. Die Patienten wurden über einen mittleren Zeitraum von 3,3 Jahren nachverfolgt. Atorvastatin 10 mg senkte signifikant (p = 0,001) die folgenden relativen Risiken: tödliche KHK sowie nicht-tödlicher Myokardinfarkt um 36 % (absolute Risikore-

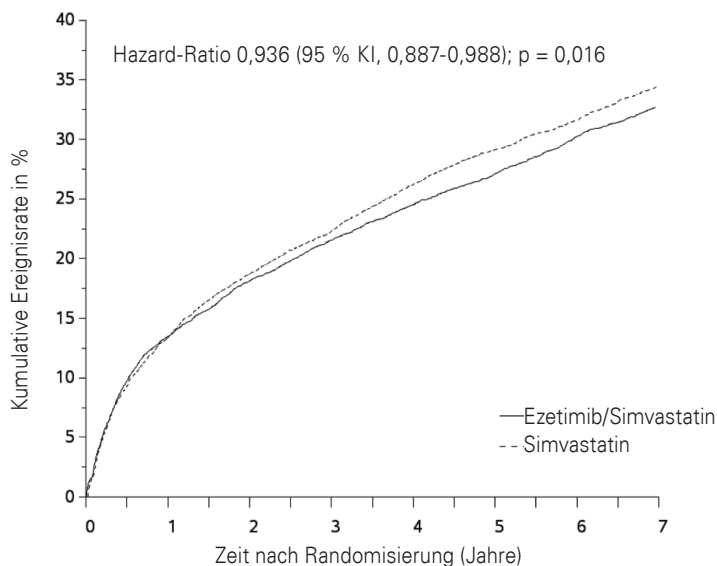
duktion = 1,1 %); gesamte kardiovaskuläre Ereignisse und Revaskularisierungsmaßnahmen um 20 % (absolute Risikoreduktion = 1,9 %); gesamte koronare Ereignisse um 29 % (absolute Risikoreduktion = 1,4 %).

Im Rahmen der plazebokontrollierten CARDS-Studie (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) wurde die Wirkung von Atorvastatin 10 mg im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrank-

kungen (KVE) bei 2.838 Patienten untersucht. Die Patienten waren 40-75 Jahre alt, hatten Typ-2-Diabetes und einen oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren und hatten Spiegel von LDL-Cholesterin ≤ 4,1 mmol/l und Triglyzeriden ≤ 6,8 mmol/l. Die Patienten wurden über einen mittleren Zeitraum von 3,9 Jahren nachverfolgt. Atorvastatin 10 mg senkte signifikant (p < 0,05) sowohl die Rate schwerer (major)

Abbildung 1

Effekt von Ezetimib/Simvastatin auf den primären kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, schweren (major) koronaren Ereignissen (MCE) sowie nicht-tödlichem Schlaganfall



Risikopatienten	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Ezetimib/Simvastatin	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatin	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Tabelle 5

Schwere (major) kardiovaskuläre Ereignisse nach Behandlungsgruppe bei allen randomisierten Patienten der IMPROVE-IT-Studie

Outcome	Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg* (n = 9.067)		Simvastatin 40 mg† (n = 9.077)		Hazard-Ratio (95 % KI)	p-Wert
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
Primärer kombinierter Wirksamkeitsendpunkt						
(Kardiovaskulärer Tod, schwere [major] koronare Ereignisse [MCE] und nicht-tödlicher Schlaganfall)	2.572	32,72 %	2.742	34,67 %	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Komponenten des primären kombinierten Endpunkts sowie ausgewählte Wirksamkeitsendpunkte (erstmaliges Auftreten eines jeweiligen Ereignisses zu jeglichem Zeitpunkt)						
Kardiovaskulärer Tod	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Schwere (major) koronare Ereignisse (MCE)						
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	945	12,77 %	1.083	14,41 %	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Instabile Angina pectoris mit erforderlicher stationärer Einweisung	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Koronare Revaskularisierung nach 30 Tagen	1.690	21,84 %	1.793	23,36 %	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Nicht-tödlicher Schlaganfall	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678; 0,949)	0,010

* 6 % wurden auf Ezetimib/Simvastatin 10 mg/80 mg hochtitriert

† 27 % wurden auf Simvastatin 80 mg hochtitriert

‡ Kaplan-Meier-Schätzung nach 7 Jahren

kardiovaskulärer Ereignisse um 37 % (absolute Risikoreduktion = 3,2 %) als auch das Schlaganfallrisiko um 48 % (absolute Risikoreduktion = 1,3 %) sowie das Myokardinfarktrisiko um 42 % (absolute Risikoreduktion = 1,9 %).

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

Im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Ezetimib/Simvastatin-Studie wurden 18.144 Patienten untersucht, die innerhalb von 10 Tagen nach stationärer Einweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (entweder akuter Myokardinfarkt [MI] oder instabile Angina pectoris [UA]) in die Studie eingeschlossen wurden. Alle Patienten erhielten randomisiert 1:1 entweder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg (n = 9.067) oder Simvastatin 40 mg (n = 9.077) und wurden im Median über 6,0 Jahre nachbeobachtet.

Die Patienten waren im Mittel 63,6 Jahre alt, 76 % waren Männer, 84 % waren kaukasischer Herkunft und 27 % waren Diabetiker. Der durchschnittliche LDL-Cholesterinwert zum Zeitpunkt des Studieneinschlussereignisses lag bei den Patienten unter lipidsenkender Vortherapie (n = 6.390) bei 80 mg/dl (2,1 mmol/l) und bei den Patienten ohne lipidsenkende Vortherapie (n = 11.594) bei 101 mg/dl (2,6 mmol/l). Vor der stationären Aufnahme aufgrund von akutem Koronarsyndrom (Studieneinschlussereignis) erhielten 34 % der Patienten eine Vortherapie mit einem Statin. Zum Untersuchungszeitpunkt nach einem Jahr lag der durchschnittliche LDL-Cholesterinwert unter fortlaufender Behandlung bei den Patienten in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe bei 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) und in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe bei 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l).

Der primäre Endpunkt war eine Kombination der Ereignisse kardiovaskulärer Tod, schwere (major) koronare Ereignisse (MCE; definiert als nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nachgewiesene instabile Angina pectoris mit erforderlicher stationärer Einweisung oder jegliche, mindestens 30 Tage nach Randomisierung erfolgte koronare Revaskularisierung) und nicht-tödlicher Schlaganfall. Die Studie zeigte, dass eine Be-

handlung mit Ezetimib/Simvastatin hinsichtlich der Reduktion von Ereignissen des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, schweren (major) koronaren Ereignissen (MCE) sowie nicht-tödlichem Schlaganfall im Vergleich zu einer Behandlung mit Simvastatin allein einen zusätzlichen Nutzen aufweist (relative Risikoreduktion um 6,4 %, p = 0,016). Der primäre Endpunkt trat bei 2.572 von 9.067 Patienten (Kaplan-Meier[KM]-Ereignisrate nach 7 Jahren von 32,72 %) in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und bei 2.742 von 9.077 Patienten (Kaplan-Meier[KM]-Ereignisrate nach 7 Jahren von 34,67 %) in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe auf (siehe Abbildung 1 auf Seite 9 und Tabelle 5 oben). Bei gemeinsamer Gabe von Ezetimib und Atorvastatin ist ein ähnlicher zusätzlicher Nutzen zu erwarten. Die Gesamtsterblichkeit war in dieser Hochrisikogruppe unverändert.

Insgesamt ergab sich ein Nutzen bei Betrachtung sämtlicher Schlaganfälle (unabhängig der Ursache), jedoch wurde ein geringer, nicht-signifikanter Anstieg hämorrhagischer Schlaganfälle in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie-Gruppe beobachtet. Das Risiko für hämorrhagischen Schlaganfall bei gemeinsamer Anwendung von Ezetimib mit einem stärker wirksamen Statin wurde im Rahmen von langfristigen Endpunktstudien nicht untersucht.

Die Wirkung der Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin entsprach in vielen Subgruppen im Allgemeinen den Gesamtergebnissen, einschließlich Geschlecht, Alter, ethnische Herkunft, Diabetes mellitus in der Vorgeschichte, Ausgangslipidwerte, vorhergehende Statintherapie, vorangegangener Schlaganfall und Bluthochdruck.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

Eine doppelblinde, randomisierte, 12-wöchige Studie wurde mit Patienten mit klinischer und/oder genotypischer Diagnose einer HoFH durchgeführt. Die Daten einer Subgruppe von Patienten (n = 36) wurden analysiert, die bereits Atorvastatin 40 mg vor Studienbeginn erhielten. Die Erhöhung der Atorvastatinindos-

sis von 40 mg auf 80 mg (n = 12) führte zu einer Senkung von LDL-Cholesterin um 2 % im Vergleich zur Ausgangssituation unter Atorvastatin 40 mg. Die gemeinsame Gabe von Ezetimib und Atorvastatin äquivalent zu Tioblis (10 mg/40 mg und 10 mg/80 mg gepoolt, n = 24) führte zu einer Senkung von LDL-Cholesterin um 19 % im Vergleich zur Ausgangssituation unter Atorvastatin 40 mg. Die gemeinsame Gabe von Ezetimib und Atorvastatin äquivalent zu Tioblis (10 mg/80 mg, n = 12) führte bei den Patienten zu einer Senkung von LDL-Cholesterin um 25 % im Vergleich zur Ausgangssituation unter Atorvastatin 40 mg.

Nach Abschluss der 12-wöchigen Studie wurden geeignete Patienten (n = 35), die vor Studienbeginn Atorvastatin 40 mg erhielten, mit Tioblis 10 mg/40 mg über weitere 24 Wochen behandelt. Nach mindestens 4 Wochen Behandlungsdauer bestand die Möglichkeit die Atorvastatinindosis auf die Maximaldosis von 80 mg zu erhöhen. Tioblis (10 mg/40 mg und 10 mg/80 mg gepoolt) führte nach Abschluss der 24 Monate zu einer Senkung von LDL-Cholesterin, welche konsistent mit den Ergebnissen der 12-wöchigen Studie war.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tioblis eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Hypercholesterinämie und gemischter Hyperlipidämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tioblis

Bioäquivalenz von Tioblis zu der gemeinsamen Anwendung von vergleichbaren Dosen von Ezetimib- und Atorvastatin-Tabletten wurde nachgewiesen.

Resorption

Tioblis

Die Auswirkungen von fettreichen Mahlzeiten auf die Pharmakokinetik von Ezetimib und

Atorvastatin bei der Gabe von Tioblis sind vergleichbar zur Gabe als Monopräparate.

Ezetimib

Nach oraler Gabe wird Ezetimib rasch resorbiert und weitgehend zu einem pharmakologisch aktiven Phenol-Glukuronid (Ezetimib-Glukuronid) konjugiert. Die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird nach 1–2 Stunden für Ezetimib-Glukuronid und nach 4–12 Stunden für Ezetimib erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ezetimib kann nicht bestimmt werden, da die Substanz in wässrigen Lösungen, welche zur Injektion geeignet sind, praktisch unlöslich ist.

Eine gemeinsame Nahrungsaufnahme (fettreiche oder fettfreie Mahlzeiten) hatte keinen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit von Ezetimib, wenn es in Form von 10 mg Tabletten eingenommen wurde.

Atorvastatin

Nach oraler Gabe wird Atorvastatin rasch resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird nach 1–2 Stunden erreicht. Das Ausmaß der Resorption steigt proportional zur Atorvastatinosis an. Nach oraler Gabe beträgt die relative Bioverfügbarkeit von Atorvastatin-Filmtabletten 95–99 % im Vergleich zu einer Lösung zum Einnehmen. Die absolute Bioverfügbarkeit von Atorvastatin beträgt ca. 12 % und die systemisch verfügbare hemmende Wirkung auf die HMG-CoA-Reduktase liegt bei ca. 30 %. Die niedrige systemische Verfügbarkeit wird der präsystemischen Elimination in der gastrointestinalen Mucosa und/oder dem hepatischen First-Pass-Effekt zugeschrieben.

Verteilung

Ezetimib

Ezetimib und Ezetimib-Glukuronid werden zu 99,7 % bzw. 88–92 % an humane Plasmaproteine gebunden.

Atorvastatin

Das Hauptverteilungsvolumen von Atorvastatin beträgt ca. 381 l. Atorvastatin wird zu ≥ 98 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Ezetimib

Ezetimib wird vor allem im Dünndarm und in der Leber über Glukuronidkonjugation (eine Phase-II-Reaktion) metabolisiert und anschließend über die Galle ausgeschieden. In allen untersuchten Spezies wurde ein minimaler oxidativer Metabolismus (eine Phase-I-Reaktion) beobachtet. Ezetimib und Ezetimib-Glukuronid sind die im Plasma nachgewiesenen wirkstoffbezogenen Hauptkomponenten, wobei Ezetimib ca. 10–20 % und Ezetimib-Glukuronid ca. 80–90 % der Gesamtkonzentration des Wirkstoffs im Plasma ausmachen.

Ezetimib und Ezetimib-Glukuronid werden langsam aus dem Plasma eliminiert mit Hinweis auf einen signifikanten enterohepatischen Kreislauf. Die Halbwertszeit von Ezetimib und Ezetimib-Glukuronid beträgt ca. 22 Stunden.

Atorvastatin

Atorvastatin wird mittels Cytochrom P450 3A4 zu ortho- und para-hydroxylierten Derivaten

und verschiedenen Beta-Oxidationsprodukten metabolisiert. Neben anderen Stoffwechselwegen werden diese Stoffwechselprodukte durch Glukuronidierung weiter metabolisiert. Die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase durch die ortho- und para-hydroxylierten Metaboliten *in vitro* ist äquivalent zur Hemmung durch Atorvastatin. Annähernd 70 % der systemisch verfügbaren hemmenden Wirkung auf die HMG-CoA-Reduktase wird den aktiven Metaboliten zugeschrieben.

Elimination

Ezetimib

Nach oraler Gabe von 20 mg radioaktiv markiertem [14 C]Ezetimib an Probanden finden sich ca. 93 % der gesamten Radioaktivität im Plasma als Gesamt-Ezetimib. Über einen Beobachtungszeitraum von 10 Tagen wurden ca. 78 % der verabreichten radioaktiven Dosis im Fäzes und 11 % im Urin wiedergefunden. Nach 48 Stunden war keine Radioaktivität mehr im Plasma nachweisbar.

Atorvastatin

Atorvastatin wird nach hepatischer und/oder extrahepatischer Metabolisierung hauptsächlich über die Galle eliminiert. Der Wirkstoff unterliegt scheinbar nicht ausgeprägt einem enterohepatischen Kreislauf. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Atorvastatin aus dem Plasma beträgt beim Menschen ca. 14 Stunden. Die Halbwertszeit der Hemmaktivität auf die HMG-CoA-Reduktase liegt aufgrund des Beitrags der aktiven Metaboliten bei ca. 20–30 Stunden.

Atorvastatin ist ein Substrat des Efflux-Transporters BCRP.

Kinder und Jugendliche

Ezetimib

Resorption und Metabolismus von Ezetimib sind bei Kindern und Jugendlichen (10–18 Jahre) ähnlich wie bei Erwachsenen. Die Pharmakokinetik bzgl. Gesamt-Ezetimib bei Jugendlichen und Erwachsenen unterscheidet sich nicht. Pharmakokinetische Daten für Kinder unter 10 Jahren liegen nicht vor. Klinische Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 9–17 Jahren beschränken sich auf die Behandlung von homozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder Sitosterinämie.

Atorvastatin

Im Rahmen einer 8-wöchigen Open-Label-Studie wurden Kinder und Jugendliche (Tanner-Stadium I, $n = 15$; Tanner-Stadium II, $n = 24$) im Alter von 6–17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und Ausgangswerten von LDL-Cholesterin von ≥ 4 mmol/l behandelt und erhielten einmal täglich entweder Atorvastatin 5 mg oder 10 mg als Kautablette bzw. 10 mg oder 20 mg als Filmtablette. Das Körpergewicht war die einzige signifikante Kovariable des Population-PK-Modells. Nach allometrischer Skalierung nach dem Körpergewicht schien die orale Clearance von Atorvastatin bei Kindern und Jugendlichen ähnlich zu sein wie die bei Erwachsenen. Über den gesamten Expositionsbereich von Atorvastatin und Ortho-Hydroxyatorvastatin wurde eine konsistente Abnahme von LDL-Cholesterin und Gesamtcholesterin beobachtet.

Ältere Patienten

Ezetimib

Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) etwa doppelt so hoch wie bei jüngeren Patienten (18–45 Jahre). Die Senkung von LDL-Cholesterin und das Sicherheitsprofil sind jedoch bei älteren und jüngeren mit Ezetimib behandelten Probanden vergleichbar.

Atorvastatin

Die Plasmaspiegel von Atorvastatin und der aktiven Metaboliten sind bei älteren Probanden höher als bei jüngeren erwachsenen Probanden, wobei die Wirkung auf die Lipidspiegel vergleichbar ist mit den Beobachtungen bei jüngeren Patienten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Ezetimib

Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score 5 oder 6) war die AUC für Gesamt-Ezetimib ca. 1,7-mal größer als jene bei gesunden Probanden. In einer 14-tägigen Mehrfachdosisstudie (10 mg pro Tag) bei Patienten mit moderater Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score 7–9) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib am 1. und am 14. Tag ca. 4-mal größer als die von gesunden Probanden. Für Patienten mit leichter Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da die Folgen einer erhöhten Exposition mit Ezetimib bei Patienten mit moderater oder mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score > 9) nicht bekannt sind, wird Ezetimib für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Atorvastatin

Die Plasmaspiegel von Atorvastatin und der aktiven Metaboliten sind bei Patienten mit chronischer, durch Alkohol bedingter Lebererkrankung (Child-Pugh B) deutlich erhöht (C_{max} : ca. 16-fach; AUC: ca. 11-fach).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Ezetimib

Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ($n = 8$; mittlere Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min/1,73 m²) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib im Vergleich zu der bei gesunden Probanden ($n = 9$) um das ca. 1,5-Fache vergrößert.

Ein Patient in dieser Studie (nach Nierentransplantation, unter multipler Arzneimitteltherapie, u. a. Ciclosporin) hatte eine 12-fach höhere Exposition mit Gesamt-Ezetimib.

Atorvastatin

Nierenerkrankungen haben keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen oder die Wirkung auf die Lipidspiegel von Atorvastatin und der aktiven Metaboliten.

Geschlecht

Ezetimib

Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei Frauen etwas höher (ca. 20 %) als bei Männern. Bei der Behandlung mit Ezetimib

Tioblis® Filmtabletten



sind sowohl die Senkung von LDL-Cholesterin als auch das Sicherheitsprofil bei Männern und Frauen vergleichbar.

Atorvastatin

Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und der aktiven Metaboliten sind bei Frauen (Frauen: C_{max} : ca. 20 % höher; AUC: ca. 10 % niedriger) und Männern unterschiedlich. Diese Unterschiede sind klinisch nicht relevant und führen zu keinen klinisch signifikanten Unterschieden im Hinblick auf die Wirkung auf die Lipidspiegel zwischen Frauen und Männern.

SLCO1B1-Polymorphismus

Atorvastatin

Der OATP1B1-Transporter ist bei der hepatischen Aufnahme von allen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren einschließlich Atorvastatin beteiligt. Es besteht ein Risiko für eine erhöhte Exposition mit Atorvastatin bei Patienten mit SLCO1B1-Polymorphismus, welche zu einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Ein Polymorphismus im Gen, welches für den OATP1B1-Transporter kodiert (SLCO1B1 c.521CC), steht im Zusammenhang mit einer 2,4-fach erhöhten Exposition mit Atorvastatin (AUC) im Vergleich zu Personen ohne diese Genotyp-Variante (c.521TT). Eine genetisch bedingte eingeschränkte hepatische Aufnahme von Atorvastatin ist bei diesen Patienten ebenfalls möglich. Mögliche Auswirkungen auf die Wirksamkeit sind nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tioblis

In 3-monatigen Koadministrationsstudien mit Ezetimib und Atorvastatin an Ratten und Hunden wurden im Wesentlichen die toxischen Effekte beobachtet, die im Zusammenhang mit Statinen typisch sind. Die Statin-artigen histopathologischen Befunde waren auf die Leber beschränkt. Einige der toxischen Effekte waren ausgeprägter als diejenigen, die unter alleiniger Gabe von Statinen beobachtet wurden. Dies ist auf die pharmakokinetischen und/oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen der gemeinsamen Anwendung zurückzuführen.

Die gemeinsame Anwendung von Ezetimib und Atorvastatin bei trächtigen Ratten zeigte einen mit der Testsubstanz in Zusammenhang stehenden Anstieg der skeletalen Veränderung „verminderte Ossifikation der Sternebrae“ in der Ezetimib/Atorvastatin (1.000/108,6 mg/kg)-Hochdosisgruppe. Dies könnte mit dem beobachteten verringerten fötalen Körpergewicht zusammenhängen. Bei trächtigen Kaninchen war die beobachtete Inzidenz skeletaler Deformationen niedrig (fusionierte Sternebrae, kaudale Wirbelfusion und asymmetrische Veränderungen der Sternebrae).

In einer Reihe von *In-vivo*- und *In-vitro*-Assays zeigte Ezetimib allein oder zusammen mit Atorvastatin kein genotoxisches Potenzial.

Ezetimib

In Tierstudien zur chronischen Toxizität von Ezetimib wurden keine Zielorgane für toxische Wirkungen identifiziert. Bei Hunden war nach 4-wöchiger Behandlung mit Ezeti-

mib ($\geq 0,03$ mg/kg/Tag) die Cholesterinkonzentration in der Blasengalle um das 2,5- bis 3,5-Fache erhöht. In einer Studie an Hunden über ein Jahr wurde bei Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag jedoch keine erhöhte Inzidenz von Cholelithiasis oder anderen hepatobiliären Effekten beobachtet. Die Bedeutung dieser Daten für den Menschen ist nicht bekannt. Ein lithogenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung von Ezetimib kann nicht ausgeschlossen werden.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität von Ezetimib verliefen negativ.

Ezetimib hatte weder einen Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten, noch erwies es sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen, auch beeinflusste es nicht die prä- oder postnatale Entwicklung. Ezetimib war bei trächtigen Ratten und Kaninchen nach Mehrfachgabe von 1.000 mg/kg/Tag plazentagängig.

Atorvastatin

Bei vier *In-vitro*-Tests und einem *In-vivo*-Testsystem zeigte Atorvastatin kein mutagenes oder klastogenes Potenzial. Atorvastatin war in Ratten nicht karzinogen. Bei Mäusen kam es jedoch bei hohen Dosen (die zu einer 6- bis 11-fach höheren AUC_{0-24h} führen, als mit der höchsten empfohlenen Dosis beim Menschen erreicht wird) zu hepatozellulären Adenomen bei den männlichen Tieren und bei den weiblichen Versuchstieren zu hepatozellulären Karzinomen. Aus tierexperimentellen Studien gibt es Hinweise, dass HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren die embryonale oder fötale Entwicklung beeinflussen können. Bei Ratten, Kaninchen und Hunden beeinflusste Atorvastatin die Fertilität nicht und war nicht teratogen. Bei maternal toxischen Dosen wurde jedoch bei Ratten und Kaninchen eine fötotoxische Wirkung beobachtet. Bei einer Exposition des Muttertiers mit hohen Dosen von Atorvastatin kam es bei Ratten zu einer verzögerten Entwicklung und einer verringerten Überlebensrate des Nachwuchses. Bei Ratten ergaben sich Hinweise auf eine Plazentagängigkeit. Die Atorvastatin-Konzentrationen sind bei Ratten im Plasma und der Muttermilch ähnlich. Ob Atorvastatin oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen, ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Ezetimib-Schicht
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Mikrokristalline Cellulose
Povidon (K29/32)
Natriumdodecylsulfat

Atorvastatin-Schicht
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Croscarmellose-Natrium
Polysorbat 80
Calciumcarbonat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose
Macrogol 8000
Titandioxid (E 171)
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Sauerstoff zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tioblis 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg und 10 mg/80 mg Filmtabletten

Packungen zu 10, 30, 90 und 100 Filmtabletten in Aluminium/Aluminium-Blistern (oPA-Al-PVC-Kavität mit Al-Deckfolie), unter Schutzatmosphäre (Stickstoff) verpackt.

Packungen zu 30 x 1 und 45 x 1 Filmtablette in perforierten Aluminium/Aluminium-Blistern zur Abgabe von Einzeldosen (oPA-Al-PVC-Kavität mit Al-Deckfolie), unter Schutzatmosphäre (Stickstoff) verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

Mitvertrieb:

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Deutschland
Telefon: (030) 6707-0 (Zentrale)
Telefax: (030) 6707-2120
www.berlin-chemie.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

90235.00.00
90235.01.00
90235.02.00
90235.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. November 2014

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig