

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ezetimib Glenmark 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 69,75 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile,
siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis fast weiß, kapselförmige,
ca. 8,0 x 4,0 x 2,6 mm große, flache, unbeschichtete
Tabletten mit abgeschrägten Kanten, mit der Gravur
„G“ auf der einen und „44“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Primäre Hypercholesterinämie

Ezetimib ist begleitend zu einer Diät und in Verbindung
mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) bei
erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter
familiärer und nicht-familiärer) Hypercholesterinämie
angezeigt, die mit einem Statin allein nicht ausreichend
reguliert werden kann.

Die Monotherapie mit Ezetimib ist begleitend zu einer
Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer
und nicht-familiärer) Hypercholesterinämie angezeigt,
für die ein Statin nicht geeignet ist oder die ein Statin
nicht vertragen.

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

Ezetimib ist zusätzlich zu einer bestehenden
Statintherapie oder initial in Kombination mit einem
Statin, angezeigt zur Risikoreduktion von
kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1)
bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK)
und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

Zusammen mit einem Statin eingenommen und
begleitend zu einer Diät ist Ezetimib bei Patienten mit
HoFH angezeigt. Die Patienten können weitere
begleitende Therapien erhalten (z. B. mit LDL-
Apherese).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Patienten sollten eine cholesterinsenkende Diät
einhalten und diese auch während der Behandlung mit
Ezetimib fortsetzen.

Das Arzneimittel wird oral eingenommen. Die
empfohlene Dosis beträgt eine 10 mg Tablette täglich.
Ezetimib kann zu jeder beliebigen Tageszeit, mit oder
ohne Nahrung eingenommen werden.

Wenn Ezetimib gemeinsam mit einem Statin
eingenommen wird, sollte mit der Einnahme des Statins
in entweder der angegebenen Anfangsdosis oder in der
bereits angewendeten höheren Dosis fortgesetzt
werden. In diesem Fall sind die Dosierungs-
anweisungen für das jeweilige Statin zu beachten.

Anwendung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte

Zur zusätzlichen Senkung des Risikos für
kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer
Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der
Vorgeschichte, kann Ezetimib 10 mg in Kombination
mit einem Statin mit nachgewiesenem kardiovaskulären
Nutzen gegeben werden.

Gemeinsame Anwendung mit Gallensäurebindern

Die Einnahme von Ezetimib sollte entweder
≥ 2 Stunden vor oder ≥ 4 Stunden nach der Einnahme
eines Gallensäurebinders erfolgen.

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Der Beginn der Behandlung ist von einem Spezialisten
zu überwachen.

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib bei
Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-17 Jahren ist
nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in
den Abschnitten 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine
Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben
werden.

Wenn Ezetimib Glenmark zusammen mit einem Statin
verordnet wird, sind die Dosierungsempfehlungen für
die Anwendung des Statins bei Kindern zu beachten.

Kinder unter 6 Jahren:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib bei
Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen
keine Daten vor.

Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion
(Child-Pugh 5 bis 6) ist keine Dosisanpassung
erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer
(Child-Pugh 7 bis 9) oder schwerer (Child-Pugh > 9)
Beeinträchtigung der Leberfunktion wird eine
Behandlung mit Ezetimib nicht empfohlen (siehe
Abschnitte 4.4 und 5.2).

Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der
in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ezetimib mit einem Statin muss die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für das jeweilige Produkt konsultiert werden.

In der Schwangerschaft und Stillzeit ist eine Therapie mit Ezetimib Glenmark zusammen mit einem Statin kontraindiziert.

Die Behandlung mit Ezetimib zusammen mit einem Statin ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder ungeklärten, fortbestehend erhöhten Serum-Transaminasewerten kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ezetimib mit einem Statin muss die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für das jeweilige Produkt konsultiert werden.

Leberenzyme

In kontrollierten klinischen Studien zur Koadministration wurden bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit einem Statin erhielten, Erhöhungen der Transaminasewerte (\geq dem Dreifachen des oberen Normwertes) beobachtet. Wenn Ezetimib zusammen mit einem Statin gegeben wird, sollten Leberfunktionstests sowohl vor dem Beginn der Behandlung als auch anschließend entsprechend den Empfehlungen für das jeweilige Statin durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

In der IMPROVE-IT-Studie (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) erhielten 18.144 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte randomisiert entweder einmal täglich Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg ($n = 9.067$) oder einmal täglich Simvastatin 40 mg ($n = 9.077$). Während der medianen Nachbeobachtung von 6,0 Jahren betrug die Inzidenz einer konsekutiven Erhöhung der Transaminasewerte (\geq dem Dreifachen des oberen Normwertes [ULN]) 2,5 % in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 2,3 % in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe (siehe Abschnitt 4.8).

In einer kontrollierten klinischen Studie mit mehr als 9.000 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, randomisiert in Gruppen, die entweder Ezetimib 10 mg in Kombination mit Simvastatin 20 mg täglich ($n = 4.650$) oder Placebo ($n = 4.620$) erhielten (mediane Nachbeobachtungszeit von 4,9 Jahren), betrug die Inzidenz von konsekutiv erhöhten Transaminasewerten ($>$ dem Dreifachen des oberen Normwertes) für Ezetimib in Kombination mit Simvastatin 0,7 % und 0,6 % für Placebo (siehe Abschnitt 4.8).

Skelettmuskulatur

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. Wenn aufgrund von Muskelsymptomen Verdacht auf eine Myopathie besteht oder bei Diagnose dieser durch einen Phosphokinasewert (CPK) über dem Zehnfachen des oberen Normwertes, müssen Ezetimib, Statine und andere Arzneimittel, die der Patient gleichzeitig einnimmt, sofort abgesetzt werden. Alle Patienten, die eine Behandlung mit Ezetimib beginnen, sind über das Risiko einer Myopathie zu informieren sowie anzuweisen, ungeklärte Muskelschmerzen, empfindliche oder schwache Muskeln unverzüglich zu melden (siehe Abschnitt 4.8).

In der IMPROVE-IT-Studie (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) erhielten 18.144 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte randomisiert entweder einmal täglich Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg ($n = 9.067$) oder einmal täglich Simvastatin 40 mg ($n = 9.077$). Während der medianen Nachbeobachtung von 6,0 Jahren betrug die Inzidenz einer Myopathie 0,2 % in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 0,1 % in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe. Myopathie war definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 10 -Fache des oberen Normwertes [ULN] oder zwei aufeinanderfolgenden Erhöhungen des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 5 - < 10 -Fache des oberen Normwertes [ULN]. Die Inzidenz einer Rhabdomyolyse betrug 0,1 % in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 0,2 % in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe. Rhabdomyolyse war definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 10 -Fache des oberen Normwertes [ULN] mit Nachweis einer Nierenschädigung oder zwei aufeinanderfolgenden Erhöhungen des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 5 - < 10 -Fache des oberen Normwertes [ULN] mit Nachweis einer Nierenschädigung oder mit einem Serumkreatinin (CK) von ≥ 10.000 IU/l ohne Nachweis einer Nierenschädigung (siehe Abschnitt 4.8).

In einer kontrollierten klinischen Studie mit mehr als 9.000 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, randomisiert in Gruppen, die entweder Ezetimib 10 mg in Kombination mit Simvastatin 20 mg täglich ($n = 4.650$) oder Placebo ($n = 4.620$) erhielten (mediane Nachbeobachtungszeit von 4,9 Jahren), betrug die Inzidenz von Myopathie/Rhabdomyolyse 0,2 % für Ezetimib in Kombination mit Simvastatin und 0,1 % für Placebo (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche (6 bis 17 Jahre)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib bei Patienten im Alter von 6 bis 10 Jahren mit heterozygoter familiärer oder nicht-familiärer

Hypercholesterinämie wurden in einer 12-wöchigen, kontrollierten klinischen Studie evaluiert. Die Wirkungen von Ezetimib für Behandlungszeiträume > 12 Wochen wurden für diese Altersgruppe nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2).

Ezetimib wurde bei Patienten im Alter von weniger als 6 Jahren nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin bei Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer kontrollierten klinischen Studie mit pubertierenden Knaben (Tanner-Stage II oder darüber) und Mädchen (mindestens ein Jahr postmenarchal) untersucht.

In dieser limitierten, kontrollierten Studie wurde generell keine feststellbare Wirkung auf Wachstum oder Geschlechtsreife der Knaben und Mädchen bzw. auf die Länge des Menstruationszyklus bei Mädchen festgestellt. Die Auswirkung von Ezetimib für eine Behandlungsdauer von > 33 Wochen auf Wachstum und Geschlechtsreife wurde allerdings nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib bei gleichzeitiger Anwendung mit Simvastatin in Dosierungen von mehr als 40 mg täglich wurden bei Patienten im Kindes- und Jugendlichenalter (10 bis 17 Jahre) nicht untersucht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib bei gleichzeitiger Anwendung mit Simvastatin wurden bei Patienten im Kindesalter (< 10 Jahre) nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Die Langzeitwirkung einer Behandlung mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

Fibrate

Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib bei gleichzeitiger Anwendung mit Fibraten wurden nicht nachgewiesen.

Falls bei einem mit Ezetimib und Fenofibrat behandelten Patienten Verdacht auf Cholelithiasis besteht, muss die Gallenblase untersucht und die Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Ciclosporin

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

Antikoagulanzen

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

Sonstiger Bestandteil

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Präklinische Studien haben gezeigt, dass Ezetimib die Metabolisierung der Zytochrom-P450-Enzyme nicht induziert. Signifikante pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Ezetimib und Arzneimitteln, die bekannterweise durch die Cytochrome P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 und 3A4 oder durch N-Acetyltransferase metabolisiert werden, wurden nicht nachgewiesen.

In klinischen Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln hatte Ezetimib bei gleichzeitiger Anwendung keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Dapson, Dextromethorphan, Digoxin, oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Glipizid, Tolbutamid oder Midazolam. Bei gleichzeitiger Einnahme von Ezetimib hatte Cimetidin keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit von 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 Ezetimib mit Colestyramin könnte durch diese Interaktion vermindert werden (siehe Abschnitt 4.2)

Fibrate: Bei Patienten, die Fenofibrat und Ezetimib erhalten, ist von ärztlicher Seite aus besonders auf das mögliche Risiko einer Cholelithiasis und Gallenblasenerkrankungen zu achten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Falls bei einem mit Ezetimib und Fenofibrat behandeltem Patienten Verdacht auf Cholelithiasis besteht, muss die Gallenblase untersucht und die Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die gemeinsame Anwendung von Fenofibrat oder Gemfibrozil erhöhte die Konzentration von Gesamt-Ezetimib auf das ca. 1,5- bzw. 1,7-Fache.

Die gemeinsame Anwendung von Ezetimib mit anderen Fibraten wurde nicht untersucht.

Fibrate können möglicherweise die Cholesterinausschüttung in der Gallenflüssigkeit erhöhen, was zu Cholelithiasis führen kann. In Tierstudien wurden Fälle vermerkt, in denen Ezetimib die Cholesterinausschüttung in der Gallenblase erhöhte; dies kam jedoch nicht bei allen Spezies vor (siehe Abschnitt 5.3). Ein lithogenes Risiko in Zusammenhang mit der

therapeutischen Anwendung von Ezetimib kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Statine: Bei gleichzeitiger Anwendung von Ezetimib mit Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Fluvastatin oder Rosuvastatin wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.

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 sich nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib eine 3,4fache Zunahme der mittleren AUC von Gesamt-Ezetimib (Bereich von 2,3- bis 7,9fach) 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 12fach größere Gesamt-Ezetimib-Exposition auf im Vergleich zu den anderen Kontrollpersonen unter Ezetimib allein. In einer zweiphasigen Cross-Over-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 Ezetimib sollte während einer Therapie mit Ciclosporin mit Vorsicht begonnen werden. Bei Patienten unter Ezetimib und Ciclosporin sollten die Ciclosporinspiegel überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 Fluindion-Therapie berichtet, die zusätzlich Ezetimib erhielten. Bei Zugabe von Ezetimib zu Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion ist die „International Normalized Ratio“ (INR) entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche: Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Ezetimib zusammen mit einem Statin ist während einer Schwangerschaft und in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Informieren Sie sich bitte dazu in der Zusammenfassung der Merkmale (Fachinformation) des betreffenden Statins (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft:

Ezetimib darf bei schwangeren Frauen nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist. Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ezetimib während einer Schwangerschaft vor. Tierstudien zur Monotherapie mit Ezetimib lassen keine direkt oder indirekt schädlichen Wirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit:

Ezetimib darf während der Stillzeit nicht angewendet werden. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Ezetimib in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob Ezetimib auch in die menschliche Muttermilch übergeht.

Fertilität:

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zu den Auswirkungen von Ezetimib auf die menschliche Fertilität vor. Ezetimib hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

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

Zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden keine Studien durchgeführt. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass über Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Studien und Erfahrungen nach Markteinführung

In klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 112 Wochen erhielten 2.396 Patienten 10 mg Ezetimib allein in einer täglichen Dosierung, 11.308 Patienten Ezetimib in Kombination mit einem Statin oder 185 Patienten Ezetimib in Kombination mit einem Fenofibrat. Die Nebenwirkungen waren normalerweise leicht und vorübergehend. Die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen war bei Ezetimib und Placebo ähnlich; ebenso war die Studienabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen unter Ezetimib jener unter Placebo vergleichbar.

Ezetimib alleine oder bei gemeinsamer Anwendung mit einem Statin:

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die mit Ezetimib allein (n = 2.396) behandelt wurden, bei höherer Inzidenz im Vergleich mit Placebo (n = 1.159) oder bei Patienten, die mit Ezetimib und Statin behandelt wurden (n = 11.308), bei höherer Inzidenz im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit einem Statin (n = 9.361). Die Nebenwirkungen nach Markteinführung stammen aus Berichten, die sich entweder auf die alleinige Anwendung von Ezetimib oder die gemeinsame Anwendung von Ezetimib mit einem Statin bezogen.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird 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 ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Monotherapie mit Ezetimib		
Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Untersuchungen	ALT und/oder AST erhöht; Kreatininphosphokinase (CPK) im Blut erhöht; Gamma-Glutamyltransferase erhöht, anormaler Leberfunktionstest	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schmerzen im Abdomen; Durchfall; Blähungen	Häufig
	Dyspepsie; gastroösophagealer Reflux; Übelkeit	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie; Muskelspasmen; Nackenschmerzen	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Gelegentlich
Gefäßkrankungen	Hitzewallungen; Bluthochdruck	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Häufig
	Schmerzen im Brustbereich; Schmerzen	Gelegentlich

Zusätzliche Nebenwirkungen bei der gemeinsamen Anwendung von Ezetimib mit einem Statin		
Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Untersuchungen	ALT und/oder AST erhöht	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Parästhesie	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit; Gastritis	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Juckreiz; Ausschlag; Urtikaria	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Häufig
	Rückenschmerzen; Muskelschwäche; Schmerzen in den Extremitäten	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie; periphere Ödeme	Gelegentlich

Erfahrungen nach Markteinführung (mit oder ohne Statin)		
Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel; Parästhesie	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Pankreatitis; Verstopfung	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erythema multiforme	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie; Myopathie/Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit, einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Anaphylaxis und Angioödem	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis; Cholelithiasis; Cholecystitis	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	Nicht bekannt

Gemeinsame Anwendung von Ezetimib mit Fenofibrat:
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Schmerzen im Unterbauch (häufig).

In einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie an Patienten mit gemischter Hyperlipidämie wurden 625 Patienten bis zu 12 Wochen lang und 576 Patienten bis zu 1 Jahr lang behandelt. In dieser Studie schlossen 172 Patienten, die Ezetimib und Fenofibrat erhielten, die 12-wöchige Behandlung ab. 230 der Patienten, die Ezetimib und Fenofibrat erhielten (einschließlich der 109, die während der ersten 12 Wochen nur Ezetimib erhielten), schlossen die 1-jährige Behandlung ab. Diese Studie zielte nicht darauf ab, die Inzidenz von selten auftretenden Ereignissen in den Behandlungsgruppen zu vergleichen. Die Inzidenzrate (95 % CI) oder klinisch relevante Anstiege (> 3fache Erhöhung des oberen Normwertes in Folge) bei Serumtransaminasewerten betrug 4,5 % (1,9; 8,8) bzw. 2,7 % (1,2; 5,4) bei der Monotherapie mit Fenofibrat und der gemeinsamen Anwendung von Ezetimib mit Fenofibrat (expositionsadjustiert). Die entsprechenden Inzidenzraten für Cholezystektomie betrugen 0,6 % (0,0; 3,1) bzw. 1,7 % (0,6; 4,0) für Fenofibrat als Monotherapie bzw. die gemeinsame Anwendung von Ezetimib und Fenofibrat (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Patientenpopulation im Kindesalter (6 bis 17 Jahre)

In einer Studie mit Patienten im Kindesalter (6 bis 10 Jahre) mit heterozygoter, familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie (n = 138) wurden erhöhte ALT- und/oder AST-Werte (≥ dem Dreifachen des oberen Normwertes in Folge) bei 1,1 % der Patienten (1 Patient) der Ezetimib-Patienten beobachtet, verglichen mit 0 % in der Placebogruppe. Keine Anstiege der CPK wurden verzeichnet (≥ dem

Zehnfachen des oberen Normwertes). Fälle von Myopathie wurden nicht berichtet.

In einer separaten Studie mit Patienten im Jugendlichenalter (10 bis 17 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n = 248) wurden erhöhte ALT und/oder AST-Werte (≥ dem Dreifachen des oberen Normwertes in Folge) bei 3 % (4 Patienten) der Ezetimib/Simvastatin-Patienten beobachtet, verglichen mit 2 % (2 Patienten) in der nur mit Ezetimib behandelten Gruppe. Diese Ergebnisse entsprachen 2 % (2 Patienten) und 0 % für eine Erhöhung der CPK (≥ dem Zehnfachen des oberen Normwertes). Fälle von Myopathie wurden nicht berichtet.

Diese Studien eigneten sich nicht für einen Vergleich der Nebenwirkungen dieses Arzneimittels.

Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte

In der IMPROVE-IT-Studie (siehe Abschnitt 5.1), in der 18.144 Patienten entweder mit Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg (n = 9.067; 6 % der Patienten wurden auf Ezetimib/Simvastatin 10 mg/80 mg hochtitriert) oder Simvastatin 40 mg (n = 9.077; 27 % der Patienten wurden auf Simvastatin 80 mg hochtitriert) behandelt wurden, zeigten sich innerhalb der medianen Nachbeobachtung von 6,0 Jahren ähnliche Sicherheitsprofile bei beiden Behandlungsgruppen. Die Behandlungsabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug 10,6 % bei Patienten unter Ezetimib/Simvastatin und 10,1 % bei Patienten unter Simvastatin. Die Inzidenz einer Myopathie betrug 0,2 % in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 0,1 % in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe. Myopathie war definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen

ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 10 -Fache des oberen Normwertes [ULN] oder zwei aufeinanderfolgenden Erhöhungen des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 5 - < 10-Fache des oberen Normwertes [ULN]. Die Inzidenz einer Rhabdomyolyse betrug 0,1 % in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 0,2 % in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe. Rhabdomyolyse war definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 10 -Fache des oberen Normwertes [ULN] mit Nachweis einer Nierenschädigung oder zwei aufeinanderfolgenden Erhöhungen des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 5 - < 10-Fache des oberen Normwertes [ULN] mit Nachweis einer Nierenschädigung oder mit einem Serumkreatinin (CK) von ≥ 10.000 IU/l ohne Nachweis einer Nierenschädigung. Die Inzidenz einer konsekutiven Erhöhung der Transaminasenwerte (\geq dem Dreifachen des oberen Normwertes [ULN]) betrug 2,5 % in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 2,3 % in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe (siehe Abschnitt 4.4). Nebenwirkungen in Verbindung mit der Gallenblase wurden bei 3,1 % der Patienten unter Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu 3,5 % der Patienten unter Simvastatin berichtet. Die Inzidenz stationärer Einweisungen aufgrund einer Cholezystektomie betrug 1,5 % bei beiden Behandlungsgruppen. Krebserkrankungen (definiert als jegliche neu diagnostizierte maligne Erkrankung) wurden im Verlauf der Studie bei 9,4 % beziehungsweise 9,5 % der Patienten diagnostiziert.

Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen

In der Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (siehe Abschnitt 5.1) wurden mehr als 9.000 Patienten mit einer fixen Kombinationsdosis von Ezetimib 10 mg und Simvastatin 20 mg täglich ($n = 4.650$) oder Placebo ($n = 4.620$) behandelt. Die Sicherheitsprofile waren während des mittleren Nachbeobachtungszeitraums von 4,9 Jahren vergleichbar. In dieser Studie wurden nur schwerwiegende Nebenwirkungen sowie Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen jeglicher Art verzeichnet. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen waren vergleichbar (10,4 % bei mit Ezetimib in Kombination mit Simvastatin behandelten Patienten; 9,8 % bei mit Placebo behandelten Patienten). Die Inzidenz von Myopathie/Rhabdomyolyse betrug bei mit Ezetimib in Kombination mit Simvastatin behandelten Patienten 0,2 %; bei mit Placebo behandelten Patienten 0,1 %. In Folge erhöhte Transaminasewerte ($>$ dem Dreifachen des oberen Normalwertes) wurden bei 0,7 % der mit Ezetimib in Kombination mit Simvastatin behandelten Patienten verzeichnet, verglichen mit 0,6 % der mit Placebo behandelten Patienten. In dieser Studie waren keine statistisch signifikanten Anstiege der Inzidenz von im Vorfeld spezifizierten Nebenwirkungen zu verzeichnen, einschließlich Krebserkrankungen (9,4 % für Ezetimib in Kombination mit Simvastatin, 9,5 % für Placebo), Hepatitis, Cholezystektomie oder Komplikationen aufgrund von Gallensteinen oder Pankreatitis.

Laborwerte

In kontrollierten klinischen Studien zur Monotherapie war die Inzidenz von klinisch relevanten Anstiegen der Serumtransaminasen (ALT und/oder AST \geq dem Dreifachen des oberen Normwertes in Folge) bei Ezetimib (0,5 %) und Placebo ähnlich (0,3 %). In kontrollierten klinischen Studien zur Koadministration betrug die Inzidenz bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit einem Statin erhielten, 1,3 %; verglichen mit 0,4 % bei Patienten, die nur mit einem Statin behandelt wurden. Diese Erhöhungen waren im Allgemeinen asymptomatisch und nicht mit Cholelithiasis assoziiert. Nach Abbruch der Therapie oder im Laufe der weiteren Behandlung war eine Rückkehr zu den Ausgangswerten zu beobachten (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien wurde ein Anstieg der CPK ($>$ dem Zehnfachen des oberen Normwertes) bei 4 von 1.674 (0,2 %) von Patienten beobachtet, die nur mit Ezetimib behandelt wurden, verglichen mit 1 von 786 (0,1 %) der Patienten, die Placebo erhielten, und 1 von 917 (0,1 %) der Patienten, die Ezetimib und ein Statin erhielten, verglichen mit 4 von 929 (0,4 %) von Patienten, die nur mit einem Statin behandelt wurden. Im Vergleich mit dem relevanten Kontrollarm (Placebo oder Statin alleine) wurde für Ezetimib kein exzessives Auftreten von Myopathie oder Rhabdomyolyse verzeichnet (siehe Abschnitt 4.4).

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

In klinischen Studien wurde die Gabe von 50 mg Ezetimib/Tag bei 15 Probanden bis zu 14 Tage wie auch die Gabe von 40 mg/Tag bei 18 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie bis zu 56 Tage im Allgemeinen gut vertragen. 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.

Einige Fälle von Überdosierung wurden berichtet, die meist nicht von Nebenwirkungen begleitet waren. Die berichteten Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend. Im Fall einer Überdosierung sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen.
ATC-Code: C10AX09

Wirkmechanismus

Ezetimib gehört zu einer neuen Klasse von Lipidsenkern, die selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmen. Ezetimib ist nach oraler Einnahme wirksam und sein Wirkmechanismus unterscheidet sich von dem anderer lipidsenkender Wirkstoffklassen (z. B. Statine, Gallensäure bindende Wirkstoffe [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 %.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Epidemiologische Studien ergaben, dass kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität direkt mit dem Spiegel des Gesamt-C und LDL-C variieren und umgekehrt proportional zu dem HDL-C-Spiegel variieren.

Die Gabe von Ezetimib in Kombination mit einem Statin reduziert wirksam das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In kontrollierten klinischen Studien führte Ezetimib entweder als Monotherapie oder bei gemeinsamer Anwendung mit einem Statin zu einer signifikanten Senkung von Gesamtcholesterin (Gesamt-C), LDL-Cholesterin (LDL-C), Apolipoprotein B (Apo B) und Triglyceriden und einer Erhöhung von HDL-Cholesterin (HDL-C) bei Patienten mit Hypercholesterinämie.

Primäre Hypercholesterinämie

Im Rahmen einer doppelblinden, placebokontrollierten, 8-wöchigen Studie erhielten 769 Patienten mit Hypercholesterinämie, die bereits Statin als

Monotherapie erhielten, aber deren LDL-C-Zielwert noch nicht dem des National Cholesterol Education Program (NCEP) entsprach (2,6 bis 4,1 mmol/l [100 bis 160 mg/dl], je nach Ausgangswert) randomisiert entweder Ezetimib 10 mg oder Placebo, zusätzlich zu der bestehenden Behandlung mit einem Statin.

Von den mit einem Statin behandelten Patienten, deren Ausgangs-LDL-C nicht dem Zielwert entsprach (~ 82 %), erreichten bei Studienende unter Ezetimib signifikant mehr Patienten den LDL-Cholesterin-Zielwert (72 %) im Vergleich zu den Patienten unter Placebo (19 %). Signifikante Unterschiede waren auch bei den entsprechenden LDL-C-Reduktionen festzustellen (25 % und 4 % für Ezetimib verglichen mit Placebo). Des Weiteren führte das Hinzufügen von Ezetimib zur bestehenden Statintherapie zu einer signifikanten Reduktion des Gesamt-C, Apo B, TG sowie zu einem Anstieg des HDL-C im Vergleich zu Placebo. Ezetimib oder Placebo in Kombination mit Statintherapie reduzierten das mittlere C-reaktive Protein um 10 % bzw. 0 % im Vergleich zur Baseline.

In zwei doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, 12-wöchigen Studien wurde bei 1.719 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie durch Ezetimib 10 mg eine signifikante Reduktion des Gesamt-C (13 %), des LDL-C (19 %), des Apo B (14 %), der TG (8 %) sowie ein Anstieg des HDL-C (3 %) verglichen mit Placebo erreicht. Ezetimib wirkte sich außerdem nicht auf die Plasmakonzentrationen der fettlöslichen Vitamine A, D und E aus, hatte keine Auswirkung auf die Prothrombin-Zeit und beeinträchtigte nicht wie andere Lipidsenker die Steroidhormonproduktion der Nebennierenrinde.

In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten klinischen Studie (ENHANCE) erhielten 720 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie randomisiert Ezetimib 10 mg in Kombination mit Simvastatin 80 mg (n = 357) oder Simvastatin 80 mg (n = 363) über 2 Jahre hinweg.

Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung der Auswirkungen der Kombination Ezetimib/Simvastatin auf die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis (Intima Media Thickness, IMT) verglichen mit einer Simvastatin-Monotherapie. Die Bedeutung dieses Surrogat-Markers auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bislang noch unklar.

Der primäre Endpunkt – die Auswirkung der mittleren IMT aller sechs Karotissegmente – unterschied sich nicht signifikant (p = 0,29) bei den beiden Behandlungsgruppen (Messung durch B-Modus-Ultraschall). Bei Ezetimib 10 mg in Kombination mit Simvastatin 80 mg oder Simvastatin 80 mg alleine war im Laufe der 2-jährigen Studiendauer ein Anstieg der IMT um 0,0111 mm bzw. 0,0058 mm zu verzeichnen (mittlere IMT der Arteria Karotis zur Baseline betrug 0,68 mm bzw. 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg in Kombination mit Simvastatin 80 mg führte zur signifikant stärkeren Senkung des LDL-C, Gesamt-C, Apo B, und TG als Simvastatin 80 mg alleine. Der prozentuelle Anstieg des HDL-C war für die beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Die für

Ezetimib 10 mg in Kombination mit Simvastatin 80 mg berichteten Nebenwirkungen entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil.

Kinder und Jugendliche (6 bis 17 Jahre)

In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie erhielten 138 Patienten (59 Knaben und 79 Mädchen) im Alter von 6 bis 10 Jahren (mittleres Alter 8,3 Jahre) mit heterozygoter familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) und LDL-C-Ausgangswerten zwischen 3,74 und 9,92 mmol/l randomisiert 12 Wochen lang entweder Ezetimib 10 mg oder Placebo.

In Woche 12 wurde mit Ezetimib eine signifikante Senkung des Gesamt-C (-21 % vs. 0 %), LDL-C (-28 % vs. -1%), Apo-B (-22 % vs. -1%) sowie Nicht-HDL-C erreicht (-26 % vs. 0 %), verglichen mit Placebo. Die Ergebnisse für die beiden Behandlungsgruppen waren für TG und HDL-C ähnlich (-6 % vs. +8 % bzw. +2 % vs. +1%).

In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie erhielten 142 Knaben (Tanner-Stage II und darüber) und 106 postmenarchale Mädchen im Alter von 10 bis 17 Jahren (mittleres Alter 14,2 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) und LDL-C-Ausgangswerten zwischen 4,1 und 10,4 mmol/l randomisiert entweder Ezetimib 10 mg gemeinsam mit Simvastatin (10, 20 oder 40 mg) oder nur Simvastatin (10, 20 oder 40 mg) über einen Zeitraum von 6 Wochen hinweg, Ezetimib und 40 mg Simvastatin oder 40 mg Simvastatin allein für die nächsten 27 Wochen, und Open-Label Ezetimib und Simvastatin gemeinsam (10 mg, 20 mg oder 40 mg) für die nächsten 20 Wochen.

In Woche 6 war bei gemeinsamer Verabreichung von Ezetimib und Simvastatin (alle Dosierungen) ein signifikanter Rückgang des Gesamt-C (38 % vs. 26 %), LDL-C (49 % vs. 34 %), Apo B (39 % vs. 27 %), und Nicht-HDL-C (47 % vs. 33 %) zu verzeichnen, verglichen mit Simvastatin allein (alle Dosierungen). Die Ergebnisse für die beiden Behandlungsgruppen waren für TG und HDL-C ähnlich (-17 % vs. -12 % bzw. +7 % vs. +6 %). Die Ergebnisse in Woche 33 entsprachen den Ergebnissen aus Woche 6 und ein signifikant höherer Anteil der Patienten, die mit Ezetimib und 40 mg Simvastatin (62 %) behandelt wurden, erreichten den NCEP AAP-Zielwert (< 2,8 mmol/L [110 mg/dL]) für LDL-C, verglichen mit den Patienten, die 40 mg Simvastatin erhielten (25 %). Die Auswirkungen auf die Lipidparameter bestanden in Woche 53 fort (Ende der Open-Label-Verlängerung).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib bei gemeinsamer Anwendung von Simvastatin in Dosierungen von mehr als 40 mg täglich wurden bei Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren nicht untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib bei gemeinsamer Anwendung mit Simvastatin wurden bei Patienten im Alter von < 10 Jahren nicht untersucht. Die Langzeitwirkung der Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

Im Rahmen der IMPROVE-IT-Studie (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten 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. Bei Vorstellung mit akutem Koronarsyndrom hatten die Patienten, die nicht mit einer lipidsenkenden Therapie vorbehandelt waren LDL-Cholesterinwerte von ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol) und Patienten, die bereits mit einer lipidsenkenden Therapie vorbehandelt waren ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol). 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.

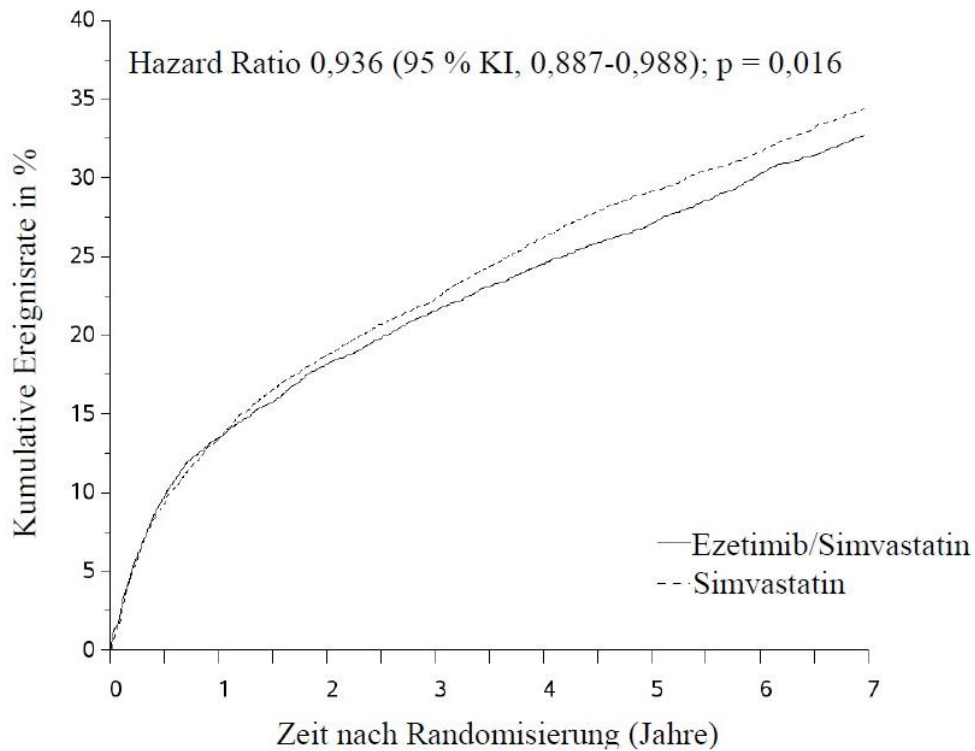
Die Patienten waren im Mittel 63,6 Jahre alt, 76 % waren Männer, 84 % waren kaukasischer Herkunft und 27 % waren Diabetiker. Der durchschnittliche LDL-Cholesterinwert zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses lag bei den Patienten unter lipidsenkender Vortherapie (n = 6.390) bei 80 mg/dl (2,1 mmol/l) und 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). Bei den Patienten unter fortlaufender Studienmedikation wurden grundsätzlich die Lipidwerte erhoben.

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 Behandlung 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 und Tabelle 1). Bei gemeinsamer Gabe von Ezetimib und anderen Statinen, mit nachgewiesener Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen, ist ein ähnlicher Nutzen zu erwarten. Die

Gesamtsterblichkeit war in dieser Hochrisikogruppe unverändert (siehe Tabelle 1). 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 (siehe Tabelle 1). 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.

Abbildung 1: Effekt von Ezetimib/Simvastatin auf den primären kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, schweren (major) koronaren Ereignissen (MCE) sowie nicht-tödlichem Schlaganfall



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

Tabelle 1: Schwere (major) kardiovaskuläre Ereignisse nach Behandlungsgruppe bei allen randomisierten Patienten der IMPROVE-IT-Studie

Outcome	Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg ^a (n = 9.067)		Simvastatin 40 mg ^b (n = 9.077)		Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
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
Sekundäre kombinierte Wirksamkeitsendpunkte						
Tod durch KHK, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, dringliche koronare Revaskularisierung nach 30 Tagen	1.322	17,52 %	1.448	18,88 %	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Schwere (major) koronare Ereignisse (MCE), nicht-tödlicher Schlaganfall, Tod (jegliche Ursache)	3.089	38,65 %	3.246	40,25 %	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit erforderlicher stationärer Einweisung, jegliche Revaskularisierung, nicht-tödlicher Schlaganfall	2.716	34,49 %	2.869	36,20 %	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
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
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)	977	13,13 %	1.118	14,82 %	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
Nicht-hämorrhagischer Schlaganfall	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Hämorrhagischer Schlaganfall	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Tod jeglicher Ursache	1.215	15,36 %	1.231	15,28 %	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

^a 6 % wurden auf Ezetimib/Simvastatin 10 mg/80 mg hochtitriert

^b 27 % wurden auf Simvastatin 80 mg hochtitriert

^c Kaplan-Meier Schätzung nach 7 Jahren

^d beinhaltet ischämischen Schlaganfall und nicht näher spezifizierten Schlaganfall

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

Eine doppelblinde, randomisierte, 12-wöchige Studie wurde mit 50 Patienten mit klinischer und/oder genotypischer Diagnose einer HoFH durchgeführt, die Atorvastatin oder Simvastatin (40 mg) mit oder ohne begleitender LDL-Apherese erhielten. Die gemeinsame Gabe von Ezetimib und Atorvastatin (40 oder 80 mg) führte zu einer signifikanten Senkung des LDL-C (minus 15 %) im Vergleich zu einer Dosiserhöhung bei einer Monotherapie mit Simvastatin oder Atorvastatin (von 40 auf 80 mg).

Prävention von schweren vaskulären Ereignissen bei chronischer Nierenerkrankung (CKD)

An der Study of Heart and Renal Protection (SHARP), einer multinationalen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie nahmen 9.438 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung teil, von denen ein Drittel zu Studienbeginn dialysepflichtig war. Insgesamt 4.650 Patienten erhielten eine kombinierte fixe Dosis von Ezetimib 10 mg mit Simvastatin 20 mg, 4.620 Patienten erhielten Placebo. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug 4,9 Jahre. Das mittlere Alter der Patienten betrug 62 Jahre; 63 % der Patienten waren Männer, 72 % kaukasischer Abstammung, 23 % Diabetiker. Bei den nicht dialysepflichtigen Patienten betrug die mittlere geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m². Es gab keine Einschlusskriterien hinsichtlich der Lipidparameter. Das mittlere LDL-C zur Baseline betrug 108 mg/dl. Nach einem Jahr war eine Senkung des LDL-C um 26 % im Vergleich zu Placebo durch Simvastatin 20 mg und um 38 % durch Ezetimib 10 mg in Kombination mit Simvastatin 20 mg zu beobachten, einschließlich der Patienten, die keine Studienmedikation mehr erhielten.

Der im SHARP-Protokoll spezifizierte, primäre Vergleich war die Intention-To-Treat-Analyse von schweren vaskulären Ereignissen (MVE; definiert als nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Herztod, Schlaganfall oder jegliche Behandlung zur Revaskularisierung), und zwar ausschließlich bei den Patienten, die anfänglich randomisiert Ezetimib in Kombination mit Simvastatin (n = 4.193) oder Placebo (n = 4.191) erhielten. Im Rahmen der Sekundäranalysen wurden der gleiche zusammengesetzte Parameter und dessen Einzelkomponenten für die Gesamtkohorte aller Patienten, die entweder in die Gruppe Ezetimib plus Simvastatin (n = 4.650) oder in die Placebogruppe (n = 4.620) randomisiert worden waren, ausgewertet (bei Studienbeginn oder zu Jahr 1). Die Analyse der primären Endpunkte zeigte bei gemeinsamer Gabe von Ezetimib mit Simvastatin eine signifikante Senkung des Risikos schwerer vaskulärer Ereignisse (749 Patienten mit Ereignissen in der Placebogruppe, verglichen mit 639 in der Ezetimib plus Simvastatin-Gruppe), mit einer relativen Risikosenkung von 16 % (p = 0,001).

Der Studienaufbau erlaubte keine separate Evaluierung von Ezetimib als Einzelkomponente zur Wirksamkeit auf Risikoreduktion von schweren vaskulären Ereignissen bei Patienten mit CKD.

Die einzelnen Komponenten des MVE-Kombinationsereignisses bei allen randomisierten Patienten sind in Tabelle 1 aufgelistet. Ezetimib in Kombination mit Simvastatin führte zu einer signifikanten Senkung des Schlaganfallrisikos sowie jeglicher Revaskularisierung, mit nicht signifikanten numerischen Unterschieden, die für Ezetimib in Verbindung mit Simvastatin bei nicht tödlichen Herzinfarkten und Herztode sprachen.

Tabelle 2: Schwere vaskuläre Ereignisse nach Behandlungsgruppe aufgeschlüsselt für alle in SHARP^a randomisierten Patienten

Ergebnis	Ezetimib 10 mg kombiniert mit Simvastatin 20 mg (N = 4.650)	Placebo (N = 4.620)	Risikoverhältnis (95 % CI)	p-Wert
Schwere vaskuläre Ereignisse	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Nicht tödlicher Herzinfarkt (MI)	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Herztod	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Jede Art von Schlaganfall	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Nicht-hämorrhagischer Schlaganfall	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hämorrhagischer Schlaganfall	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78-1,86)	0,4
Jegliche Revaskularisierung	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Schwere atherosklerotische Ereignisse (MAE) ^b	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Intention-To-Treat-Analyse, durchgeführt an allen SHARP-Patienten, die für die Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit Simvastatin oder für die Behandlung mit Placebo randomisiert wurden, entweder zu Beginn der Studie oder nach 1 Jahr.

^b MAE; definiert als Kombinationsereignis aus nicht tödlichem Herzinfarkt, Herztod, nicht-hämorrhagischem Schlaganfall oder jegliche Revaskularisierung.

Die absolute Senkung des LDL-Cholesterins, die durch die gemeinsame Gabe von Ezetimib und Simvastatin erreicht wurde, war bei Patienten mit einem niedrigeren LDL-C-Wert ($< 2,5$ mmol/l) bei Studienbeginn sowie bei Patienten, die zu Studienbeginn dialysepflichtig waren, geringer als bei den anderen Patienten. Die entsprechenden Risikoreduzierungen dieser beiden Gruppen wurden abgeschwächt.

Aortenstenose

Die multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie „Simvastatin and Ezetimib for the Treatment of Aortic Stenosis“ (SEAS) mit einer mittleren Laufzeit von 4,4 Jahren wurde an 1.873 Patienten mit asymptomatischer Aortenstenose (AS) durchgeführt, dokumentiert durch per Doppler-Messung ermittelte maximale Fließgeschwindigkeit in der Aorta im Bereich von 2,5 bis 4,0 m/s. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, für die keine Statinbehandlung zur Reduktion des Risikos einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung als notwendig erachtet wurde. Patienten wurden 1:1 für die Behandlung mit Placebo oder die gemeinsame Gabe von Ezetimib 10 mg und Simvastatin 40 mg täglich randomisiert.

Primärer Endpunkt war eine Kombination schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (Major Cardiovascular Events, MCE), d.h. kardiovaskulärer Tod, operativer Aortenklappenersatz (AVR), Herzinsuffizienz (Congestive Heart Failure, CHF) als Folge einer fortschreitenden AS, nicht tödlich verlaufender Myokardinfarkt, Koronararterien-Bypass (CABG), perkutane Koronarintervention (PCI), Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina sowie nicht-hämorrhagischer Schlaganfall. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren aus Untergruppen der Kategorien der Ereignisse des primären Endpunkts zusammengesetzt.

Verglichen mit Placebo führte Ezetimib/Simvastatin 10/40 mg zu keiner signifikanten Senkung des MCE-Risikos. Der primäre Endpunkt trat bei 333 Patienten (35,3 %) in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und bei 355 Patienten (38,2 %) in der Placebogruppe auf (Risikoquotient in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe 0,96; 95 % Konfidenzintervall, 0,83 bis 1,12; $p = 0,59$). Ein Aortenklappenersatz war bei 267 Patienten (28,3 %) in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und bei 278 Patienten (29,9 %) in der Placebogruppe angezeigt (Risikoquotient, 1,00; 95 % CI, 0,84 bis 1,18; $p = 0,97$). In der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe kam es bei einer geringeren Anzahl von Patienten zu ischämischen kardiovaskulären Ereignissen ($n = 148$) als in der Placebogruppe ($n = 187$) (Risikoquotient, 0,78; 95 % CI, 0,63 bis 0,97; $p = 0,02$), hauptsächlich aufgrund der geringeren Anzahl von Patienten, bei denen ein Koronararterien-Bypass durchgeführt wurde.

Krebserkrankungen traten in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe häufiger auf (105 versus 70, $p = 0,01$). Die klinische Bedeutung dieser Feststellung ist unklar, da in der größer angelegten SHARP-Studie kein Unterschied der Gesamtanzahl von Patienten mit Krebserkrankungen (438 in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe versus 439 in der Placebogruppe) zu verzeichnen war. Darüber hinaus unterschied sich in der IMPROVE-IT-Studie die Gesamtzahl der neu

diagnostizierten Krebserkrankungen nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (853 in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe im Vergleich zu 863 in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe), so dass die Beobachtung aus der SEAS-Studie weder durch die SHARP-Studie noch durch die IMPROVE-IT-Studie bestätigt werden konnte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: 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. Ezetimib kann daher mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

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

Biotransformation: 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.

Elimination: 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.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ezetimib sind bei Kindern ≥ 6 Jahre ähnlich wie bei Erwachsenen. Pharmakokinetische Daten für Kinder < 6 Jahre liegen nicht vor. Klinische Erfahrungen mit Patienten im Kindes- und Jugendlichenalter schließen Patienten mit HoFH oder HeFH mit ein.

Ältere Patienten

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. Eine Dosisanpassung für ältere Patienten ist daher nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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 Studie mit Mehrfachdosierungen (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 Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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. Dieses Ergebnis gilt nicht als klinisch signifikant. Für Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Geschlecht

Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei Frauen etwas höher (ca. 20 %) als bei Männern. Bei der Behandlung mit Ezetimib sind sowohl die Senkung von LDL-Cholesterin als auch das Sicherheitsprofil bei Männern und Frauen vergleichbar. Eine Dosisanpassung nach Geschlecht ist daher nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien zur chronischen Toxizität von Ezetimib wurden keine Zielorgane für toxische Wirkungen identifiziert. Bei Hunden war nach 4-wöchiger Behandlung mit Ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/Tag) die Cholesterinkonzentration in der Blasengalle um das 2,5- bis 3,5fache 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.

In Koadministrationsstudien mit Ezetimib und Statinen wurden im Wesentlichen die toxischen Effekte beobachtet, die für die Behandlung mit Statinen typisch sind. Manche toxischen Effekte waren stärker ausgeprägt als bei Monotherapie mit Statinen. Dieses wird auf pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen bei Koadministrationsbehandlung zurückgeführt. Derartige Interaktionen traten in den klinischen Studien nicht auf. Myopathien traten bei Ratten nur bei Expositionen mit Dosen auf, die um ein Vielfaches über der humantherapeutischen Dosis (ca. der 20fache AUC-Level für Statine und 500- bis 2000-facher AUC-Spiegel für die aktiven Metaboliten).

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

Kanzerogenitätslangzeitstudien mit 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 unter multiplen Dosen von 1.000 mg/kg/Tag plazentagängig. Die gleichzeitige Gabe von Ezetimib und Statinen war bei Ratten nicht teratogen. Bei trächtigen Kaninchen wurde eine geringe Anzahl von Skelettmissbildungen (Blockwirbelbildung an Brust- und Schwanzwirbeln, verminderte Anzahl an Schwanzwirbeln) beobachtet. Die Koadministration von Ezetimib und Lovastatin führte zu embryoletalen Effekten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Natriumdodecylsulfat
Croscarmellose-Natrium
Povidon K-30
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nur für Flaschenverpackungen: Nach dem Öffnen innerhalb von 200 Tagen verbrauchen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aclar –Aluminium-Blisterpackungen
Packungsgrößen: 14, 28, 30, 50, 90, 98 und 100
Tabletten

HDPE-Flaschen mit kindergesicherter Polypropylen-
Schraubkappe und Heißsiegel-Umhüllung
Packungsgröße: 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen
in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMER

92217.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.03.2016

Datum der Verlängerung der Zulassung: 22.11.2019

10. STAND DER INFORMATION

November 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig