Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ezetimib Maxmind Pharma 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 79.1 mg Lactose.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.
Weiße bis gebrochen weiße, kapselförmige Tabletten, ca. 2,60 mm dick, mit der Aufprägung „10“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Primäre Hypercholesterinämie
Ezetimib Maxmind Pharma wird zusammen mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) begleitend zu Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie angewendet, bei denen die Erkrankung durch ein Statin allein nicht ausreichend kontrolliert wird.

Eine Monotherapie mit Ezetimib Maxmind Pharma wird begleitend zu Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie angewendet, bei denen ein Statin als ungeeignet betrachtet wird oder die Statine nicht vertragen werden.

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse
Ezetimib Maxmind Pharma 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)
Ezetimib Maxmind Pharma ist zusammen mit einem Statin eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.

Homozygote Sitosterinämie (Phytosterinämie)
Ezetimib Maxmind Pharma ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozy- goter familiärer Sitosterinämie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Der Patient sollte eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten und diese während der Behandlung mit Ezetimib Maxmind Pharma fortsetzen.

Die Anwendung erfolgt oral. Die empfohlene Dosis beträgt eine Ezetimib Maxmind Pharma 10 mg Tablette täglich. Ezetimib Maxmind Pharma kann zu jeder Tageszeit unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Wenn Ezetimib Maxmind Pharma zusätzlich zu einem Statin veordnet wird, ist entweder die indizierte übliche Anfangsdosis des betreffenden Statins oder die bereits angewendete höhere Statindosis weiter einzunehmen. Dabei muss die Dosierungsanleitung des entsprechenden Statins beachtet werden.

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 Maxmind Pharma 10 mg in Kombination mit einem Statin mit nachgewiesenem kardiovaskulären Nutzen gegeben werden.

Gemeinsame Gabe mit Anionenaustauschern
Die Einnahme von Ezetimib Maxmind Pharma 10mg sollte mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Anionenaustauschers erfolgen.

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

Kinder und Jugendliche
Die Einleitung der Behandlung muss unter Aufsicht eines Spezialisten erfolgen.

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren:
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren ist nicht erwiesen. Die bislang verfügbaren Daten sind in Abschnitt 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 aufgeführt, es kann jedoch keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Wenn Ezetimib Maxmind Pharma zusammen mit einem Statin verordnet wird, sind die Dosierungsemp- fehlungen 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.

Eingeschränkte Leberfunktion
Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 5 – 6) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßiger (Child-Pugh-Score 7 – 9) oder

schwerer (Child-Pugh-Score > 9) Einschränkung der Leberfunktion wird die Behandlung mit Ezetimib Maxmind Pharma 10mg nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (sie- he Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

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

Wenn Ezetimib Maxmind Pharma zusammen mit einem Statin verordnet wird, informieren Sie sich bitte in der Zusammenfassung der Merkmale (Fachinformation) des betreffenden Arzneimittels.

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

Bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder ungeklärter persistierender Erhöhung der Serum-Transaminasen ist Ezetimib zusammen mit einem Statin kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn Ezetimib Maxmind Pharma 10mg zusammen mit einem Statin verordnet wird, informieren Sie sich bitte in der Zusammenfassung der Merkmale (Fachinformation) des betreffenden Arzneimittels.

Leberenzyme
In kontrollierten Studien zur kombinierten Anwendung wurden bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit einem Statin erhielten, aufeinanderfolgende Erhöhungen der Transaminasenwerte (auf ≥ 3 x ONG [obere Normgrenze]) beobachtet. Wenn Ezetimib zusammen mit einem Statin verabreicht wird, sind zu Behandlungsbeginn sowie gemäß den Empfehlungen für das betreffende Statin Leberfunktionstests durchzuführen (siehe Abschnitt 4.8.).

ln 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 Transaminasenwerte (≥ dem Dreifachen des oberen Normwertes [ULN]) 2,5 % in der Ezetimib/SimvastatinGruppe und 2,3 % in der Simvastatin-MonotherapieGruppe (siehe Abschnitt 4.8)

In einer kontrollierten klinischen Studie, bei der über 9.000 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung randomisiert entweder Ezetimib 10 mg in Kombination mit Simvastatin 20 mg täglich (n=4.650) oder ein Placebo (n=4.620) erhielten (mittlere Beobachtungszeit 4,9 Jahre), traten aufeinanderfolgende Erhöhungen der Transaminasenwerte (> 3 x ONG) bei 0,7% der mit Ezetimib plus Simvastatin behandelten Patienten und bei 0,6% der Patienten unter Placebo auf (siehe Abschnitt 4.8).

Skelettmuskulatur
Nach Markteinführung von Ezetimib wurde über Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Die meisten Patienten, die eine Rhabdomyolyse entwickelten, nahmen gleichzeitig mit

Ezetimib ein Statin ein. Eine Rhabdomyolyse wurde jedoch auch sehr selten unter Ezetimib-Monotherapie und bei Gabe von Ezetimib zusätzlich zu anderen Wirkstoffen berichtet, die mit einem erhöhten Rhabdomyolyse-Risiko verbunden sind. Wenn aufgrund muskulärer Symptome eine Myopathie vermutet wird oder diese durch einen Kreatinphosphokinase (CPK)-Wert von mehr als dem Zehnfachen der oberen Normgrenze bestätigt wird, sind Ezetimib, Statine jeder Art sowie diese anderen gleichzeitig eingenommenen Wirkstoffe umgehend abzusetzen. Alle Patienten sind zu Beginn der Behandlung mit Ezetimib auf das Risiko einer Myopathie hinzuweisen und anzuhalten, unerklärliche Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche 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 klinischen Studie, in der mehr als 9.000 Patienten mit chronischer Nierener krankung randomisiert entweder einmal täglich Ezetimib 10 mg in Kombination mit 20 mg Simvastatin (n = 4.650) oder Plazebo (n = 4.620) (mittlere Verlaufsbeobachtung 4,9 Jahre) erhielten, betrug die Inzidenz für Myopathie/Rhabdomyolyse 0,2 % unter Ezetimib in Kombination mit Simvastatin bzw. 0,1 % unter Plazebo (siehe Abschnitt 4.8).

Eingeschränkte Leberfunktion
Aufgrund fehlender Daten zu Auswirkungen einer erhöhten Exposition von Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird Ezetimib Maxmind Pharma für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib wurden bei Patienten im Alter von 6 bis 10 Jahren mit heterozygoter familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie in einer 12-wöchigen plazebokontrollierten klinischen Studie untersucht. Die Auswirkungen von Ezetimib bei einer Behandlungsdauer von > 12 Wochen wurden in dieser Altersklasse nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2).

Ezetimib wurde nicht bei Kindern unter 6 Jahren untersucht (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8.).

Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib in Kombination mit Simvastatin bei Patienten von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurde in einer kontrollierten klinischen Studie mit heranwachsenden Jungen (Tanner-Stadium II oder höher) und mit Mädchen mindestens ein Jahr nach der Menarche untersucht.

Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib zusammen mit Simvastatin wurden bei Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie in einer kontrollierten klinischen Studie mit heranwachsenden Jungen (Tanner-Sta- dium II oder darüber) und Mädchen (mindestens 1 Jahr nach der Menarche) untersucht.

In dieser begrenzten kontrollierten Studie war im Allgemeinen keine Auswirkung auf Wachstum oder sexuelle Entwicklung bei den heranwachsenden Jungen oder Mädchen erkennbar, auch keine Auswirkung auf die Länge des Menstruationszyklus der Mädchen. Jedoch wurde die Auswirkung von Ezetimib über einen längeren Zeitraum als 33 Wochen auf Wachstum und sexuelle Entwicklung nicht untersucht (siehe Ab- schnitte 4.2 und 4.8).

Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib in Kombination mit Simvastatin in Dosen über 40 mg pro Tag wurden bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren nicht untersucht. Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib in Kombination mit Simvastatin wurden bei Kindern unter 10 Jahren nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

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

Fibrate
Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ezetimib zusammen mit Fibraten wurden nicht nachgewiesen.

Wenn bei einem Patienten unter Ezetimib und Fenofibrat ein Verdacht auf eine Cholelithiasis besteht, sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt und diese Therapie sollte abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Ciclosporin
Eine Therapie mit Ezetimib ist bei Patienten, die mit Ciclosporin behandelt werden, mit Vorsicht einzuleiten. Bei Patienten, die Ezetimib und Ciclosporin erhalten, sollten die Ciclosporin-Konzentrationen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Antikoagulanzien
Bei Zugabe von EZETIMIB zu Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion ist die „International Normalized Ratio“ (INR) entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, dh im Wesentlichen „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass Ezetimib nicht die Cytochrom-P450-Enzyme des xenobiotischen Metabolismus induziert. Es wurden keine klinisch signifikanten pharmako-kinetischen Wechselwirkungen zwischen Ezetimib und Wirkstoffen beobachtet, die bekanntermaßen durch Cytochrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 und 3A4 oder N-Acetyltransferase metabolisiert werden.

In klinischen Interaktionsstudien hatte Ezetimib bei gleichzeitiger Anwendung keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Dapson, Dextromethorphan, Digoxin, oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Glipizid, Tolbutamid oder Midazolam. Cimetidin hatte bei gleichzeitiger Anwendung mit Ezetimib keinen Effekt auf die Bioverfügbarkeit von Ezetimib.

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

Colestyramin
Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin verkleinerte die mittlere Fläche unter der Kurve (AUC) von Gesamt-Ezetimib (Ezetimib und glukuronidiertes Ezetimib) um ca. 55 %. Die gesteigerte Senkung des LDL-Cholesterins durch Hinzufügen von Ezetimib zu Colestyramin könnte durch diese Interaktion vermindert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Fibrate
Bei Patienten unter Fenofibrat und Ezetimib sollte der Arzt über das mögliche Risiko einer Cholelithiasis und einer Gallenblasenerkrankung informiert sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Wenn bei einem Patienten unter Ezetimib und Fenofibrat ein Verdacht auf eine Cholelithiasis besteht, sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt und diese Therapie sollte abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die gleichzeitige Anwendung von Fenofibrat oder Gemfibrozil erhöhte die Konzentration von Ezetimib mäßig (auf das ca. 1,5- bzw. 1,7-Fache).

Die Anwendung von Ezetimib mit anderen Fibraten wurde nicht untersucht.

Fibrate können die Cholesterinausscheidung über die Galle erhöhen und so zu Cholelithiasis führen. In Tierstudien erhöhte Ezetimib manchmal Cholesterin in der Galle, jedoch nicht bei allen Tierarten (siehe Abschnitt 5.3). Ein lithogenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung von Ezetimib kann nicht ausgeschlossen werden.

Statine
Bei der gleichzeitigen Anwendung von Ezetimib mit Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Fluvastatin oder Rosuvastatin wurden keine klinisch signifikanten pharmako-kinetischen Interaktionen festgestellt.

Ciclosporin
In einer Studie mit acht nierentransplantierten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von > 50 ml/min, die eine stabile Dosis Ciclosporin erhielten, war nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib die mittlere AUC des Gesamt-Ezetimibs 3,4-fach erhöht (Bereich: 2,3- bis 7,9-fach), verglichen mit einer gesunden Kontrollpopulation einer anderen Studie (n = 17) unter Ezetimib allein. In einer anderen Studie wies ein nierentransplantierter Patient mit schwerer Niereninsuffizienz, der Ciclosporin und mehrere andere Arzneimittel erhielt, eine 12-fach höhere Gesamt-Ezetimib-Exposition auf als die gleichzeitig behandelten Kontrollpersonen, die nur Ezetimib erhielten. In einer zweiphasigen Crossover-Studie mit zwölf gesunden Probanden führte die tägliche Gabe von 20 mg Ezetimib über 8 Tage und eine Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin an Tag 7 verglichen mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin allein zu einer mittleren Zunahme der AUC von Ciclosporin um 15% (Bereich: Abnahme um 10 % bis Zunahme um 51 %). Eine kontrollierte Studie zur Auswirkung von gleichzeitig verabreichtem Ezetimib auf die

Ciclosporin-Exposition bei nierentransplantierten Patienten wurde nicht durchgeführt. Bei mit Ciclosporin behandelten Patienten ist bei der Einleitung einer Behandlung mit Ezetimib Vorsicht geboten. Bei Patienten, die Ezetimib und Ciclosporin erhalten, müssen die Ciclosporin-Konzentrationen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulanzien
In einer Studie an 12 gesunden erwachsenen Männern hatte die gleichzeitige 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 Therapie mit Warfarin oder Fluindion berichtet, die zusätzlich Ezetimib erhielten. Bei Zugabe von Ezetimib zu Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion ist die 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. 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 dies unbedingt erforderlich ist. Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ezetimib während einer Schwangerschaft vor. Tierstudien zur Monotherapeutie mit Ezetimib lassen keine direkt oder indirekt schädlichen Wirkungen auf die Schwangerschaft, die embryo/-fetale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung gezeigt (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 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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Führen von Fahrzeugen bzw. Bedienen von Maschinen ist jedoch zu beachten, dass über Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen (aus klinischen Studien und Anwendungs-beobachtungen)
In klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 112 Wochen wurden 2.396 Patienten mit 10 mg Ezetimib allein, 11.308 Patienten mit Ezetimib plus einem Statin und 185 Patienten mit Ezetimib plus Fenofibrat behandelt. Die auftretenden Nebenwirkungen waren normalerweise geringgradig und vorübergehend. Die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen unter Ezetimib und Placebo war ähnlich. Die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse unter Ezetimib war ebenfalls mit der unter Placebo vergleichbar.

Anwendung von Ezetimib allein oder zusammen mit einem Statin:
Folgende Nebenwirkungen wurden bei Patienten unter Ezetimib-Monotherapie (n = 2.396) und mit größerer Inzidenz als unter Placebo (n = 1.159) und bei Ezetimib in Kombination mit einem Statin (n = 11.308) und mit größerer Inzidenz als unter einem Statin allein (n = 9.361) beobachtet. Die Nebenwirkungen nach der Markteinführung (Anwendungsbeobachtung) beziehen sich auf die Anwendung von Ezetimib allein oder zusammen mit einem Statin. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Ezetimib (als Monotherapie oder zusammen mit einem Statin zusammen) oder Ezetimib beobachtet wurden, die nach alleiniger oder mit einem Statin nach dem Inverkehrbringen verabreicht wurden, sind in Tabelle 1 aufgeführt. Diese Reaktionen sind nach Systemorganklassen und aufgeführt nach Frequenz.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 , < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 , < 1/100); selten (≥ 1/10.000 , < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Table 1. Adverse Reactions

Systemorgelklasse	**Nebenwirkungen**	**Haufgkeit**
Störungen des Blut- und Lymphsystems	rombozytopenie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit, einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Anaphylaxie und Angioödem	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	depression	Nicht bekannt
Erkrankungen Nervensystem	Kopfschmerzen	Häufig
	Parästhesie	Gelegentlich
	schwindel	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen; Hypertonie	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Gelegentlich
	dyspnoe	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen; Diarrhö; Flatulenz	Häufig
	Dyspepsie; gastroösophageale Refluxkrankheit; Übelkeit	Gelegentlich
	Pankreatitis; Obstipation	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis; Cholelithiasis; Cholezystitis	Nicht bekannt
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus; Hautausschlag; Urtikaria	Gelegentlich
	erythema multiforme	Nicht

		bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Häufig
	Rückenschmerzen; Muskelschwäche; Schmerzen in den ExtremitätenGliederschmerzen	Gelegentlich
	Myalgie; Myopathie/Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung Fatigue	Häufig
	Brustschmerzen, Schmerzen	Gelegentlich
Untersuchungen	Erhöhte ALT- und/oder AST-Werte	Häufig
	Erhöhte CPK-Blutwerte; erhöhte Gamma-Glutamyltransferase-Werte; anomale Leberfunktionswerte	Gelegentlich

Ezetimib in Kombination mit Fenofibrat:
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Bauchschmerzen (häufig).

In einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit Patienten mit gemischter Hyperlipidämie wurden 625 Patienten bis zu 12 Wochen lang und 576 Patienten bis zu 1 Jahr lang behandelt. Dabei schlossen 172 Patienten unter Ezetimib und Fenofibrat eine 12-wöchige Behandlung und 230 Patienten unter Ezetimib und Fenofibrat (einschließlich 109 Patienten, die in den ersten 12 Wochen nur Ezetimib erhielten) eine einjährige Behandlung ab. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, seltene Ereignisse in den Behandlungsgruppen zu vergleichen. Die Inzidenzraten (95% KI) klinisch bedeutsamer Erhöhungen (> 3 x ONG, aufeinanderfolgend) der Serumtransaminasenwerte betrugen 4,5% (1,9, 8,8) bei der Fenofibrat-Monotherapie und 2,7% (1,2, 5,4) bei der Kombinationstherapie aus Ezetimib und Fenofibrat, angepasst an die Behandlungsdauer. Die entsprechenden Inzidenzraten für Cholezystektomie waren 0,6% (0,0, 3,1) bei der Fenofibrat-Monotherapie und 1,7% (0,6, 4,0) bei der Kombinationstherapie aus Ezetimib und Fenofibrat (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Kinder und Jugendliche (6 bis 17 Jahre)
In einer Studie mit Kindern (6 bis 10 Jahre) mit heterozygoter familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie (n = 138) wurden Erhöhungen der ALT- und/oder AST-Werte (≥ 3 x ONG, aufeinanderfolgend) bei 1,1% (1 Patient) der Ezetimib-Patienten gegenüber 0% in der Placebogruppe beobachtet. Es traten keine CPK-Erhöhungen (≥ 10 x ONG) auf. Es wurden keine Fälle von Myopathie berichtet.

In einer separaten Studie mit Kindern und Jugendlichen (10 bis 17 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n = 248) wurden Erhöhungen der ALT- und/oder AST-Werte (≥ 3 x ONG, aufeinanderfolgend) bei 3% (4 Patienten) der Ezetimib/Simvastatin-Patienten gegenüber 2% (2 Patienten) in der Simvastatin-Monotherapiegruppe beobachtet; CPK-Erhöhungen (≥ 10 x ONG) traten bei 2% (2 Patienten) bzw. bei 0 % auf. Es wurden keine Fälle von Myopathie berichtet.

Diese Studien waren nicht zum Vergleich seltener Nebenwirkungen geeignet.

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 (≥ 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 chronischer Nierenerkrankung
In der SHARP-Studie („Study of Heart and Renal Protection“) (siehe Abschnitt 5.1), bei der über 9.000 Patienten mit einer Fixkombination aus 10 mg Ezetimib plus 20 mg Simvastatin täglich (n = 4.650) oder mit Placebo (n = 4.620) behandelt wurden, ergaben sich bei einer mittleren Beobachtungszeit von 4,9 Jahren vergleichbare Sicherheitsprofile. In dieser Studie wurden ausschließlich schwere unerwünschte Ereignisse und Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse jeder Art erfasst. Die Therapieabbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse waren vergleichbar (10,4% der mit Ezetimib plus Simvastatin behandelten Patienten, 9,8% in der Placebo-Gruppe). Die Inzidenz von Myopathie/Rhabdomyolyse lag unter Ezetimib plus Simvastatin bei 0,2% und unter Placebo bei 0,1%. Aufeinanderfolgende Erhöhungen der Transaminasenwerte (> 3 x ONG) traten bei 0,7% der mit Ezetimib plus Simvastatin behandelten Patienten und bei 0,6% der mit Placebo behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4). In dieser Studie wurde keine statistisch signifikante Zunahme der Inzidenz von vorab definierten unerwünschten Ereignissen berichtet, einschließlich Krebs (9,4% unter Ezetimib plus Simvastatin, 9,5% unter Placebo), Hepatitis, Cholezystektomie sowie Komplikationen von Gallensteinen oder Pankreatitis.

Laborwerte
In kontrollierten klinischen Monotherapie-Studien war die Inzidenz von klinisch bedeutenden Erhöhungen der Serumtransaminasenwerte (ALT und/oder AST ≥ 3 x ONG, aufeinanderfolgend) unter Ezetimib (0,5%) ähnlich wie unter Placebo (0,3%). In Studien mit kombinierter Anwendung lag die Inzidenz bei mit Ezetimib plus einem Statin behandelten Patienten bei 1,3% und bei nur mit einem Statin behandelten Patienten bei 0,4%. Die Erhöhungen waren meist asymptomatisch und gingen nicht mit einer Cholestase einher und die Werte kehrten nach Absetzen der Therapie oder bei fortgesetzter Behandlung meist auf den Ausgangswert zurück (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien wurde über CPK-Erhöhungen (≥ dem Zehnfachen des oberen Normwertes) bei 4 von 1.674 Patienten (0,2 %) unter Ezetimib allein im Vergleich zu 1 von 786 Patienten (0,1 %) unter Plazebo sowie bei 1 von 917 Patienten (0,1 %) unter Ezetimib mit einem Statin im Vergleich zu 4 von 929 Patienten (0,4 %) unter einem Statin allein berichtet. Ezetimib wurde nicht mit

einem gegenüber dem jeweiligen Kontrollarm (Plazebo oder Statin allein) erhöhten Auftreten einer Myopathie oder Rhabdomyolyse assoziiert (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 Einnahme von 50 mg Ezetimib/Tag von 15 gesunden Probanden für bis zu 14 Tage bzw. die Einnahme von 40 mg Ezetimib/Tag von 18 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie für bis zu 56 Tage allgemein gut vertragen. Bei Tieren wurden nach oralen Einzeldosen von 5.000 mg Ezetimib/kg an Ratten und Mäuse bzw. von 3.000 mg Ezetimib/kg an Hunde keine toxischen Effekte beobachtet.

Einige Fälle von Überdosierung mit Ezetimib wurden berichtet; meistens traten keine Nebenwirkungen auf. 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 Klasse von lipidsenkenden Substanzen, die selektiv die Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen aus dem Darm hemmen. Ezetimib ist oral wirksam und unterscheidet sich in seinem Wirkmechanismus von anderen Klassen cholesterinsenkender Wirkstoffe (z.B. Statine, Gallensäurebildner [Harze], Fibrinsäurederivate und Phytosterine). Der molekulare Angriffspunkt von Ezetimib ist der Steroltransporter Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), der für die intestinale Aufnahme von Cholesterin und Phytosterinen verantwortlich ist.

Ezetimib lagert sich am Bürstensaum des Dünndarms an und hemmt die Resorption von Cholesterin. Dadurch kommt es zu einem verminderten Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber. Statine reduzieren die Cholesterinsynthese in der Leber, und gemeinsam bewirken diese unterschiedlichen Mechanismen eine komplementäre Cholesterinsenkung. In einer zweiwöchigen klinischen Studie mit 18 Patienten mit Hypercholesterinämie hemmte Ezetimib die intestinale Cholesterinresorption im Vergleich zu Placebo um 54%.

Pharmakodynamische Wirkungen
Eine Reihe präklinischer Studien wurde durchgeführt, um die Selektivität von Ezetimib in Bezug auf die Hemmung der Cholesterinresorption zu untersuchen. Ezetimib hemmte die Resorption von [14C]-Cholesterin und hatte keine Wirkung auf die Resorption von Triglyceriden, Fettsäuren, Gallensäuren, Progesteron, Ethinylestradiol und der fettlöslichen Vitamine A und D.

Epidemiologische Studien ergaben einen direkten Zusammenhang zwischen der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität und den Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinwerten sowie einen inversen Zusammenhang mit dem HDL-Cholesterinwert.

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 bewirkte Ezetimib als Monotherapie oder zusammen mit einem Statin angewendet bei Patienten mit Hypercholesterinämie eine signifikante Senkung von Gesamtcholesterin (Gesamt-C), Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C), Apolipoprotein B (Apo B) und Triglyceriden (TG) und erhöhte das High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C).

Primäre Hypercholesterinämie
In einer doppelblinden, plazebokontrollierten achtwöchigen Studie wurden 769 Patienten mit Hypercholesterinämie untersucht. Diese Patienten wurden bereits mit einem Statin behandelt, ohne das Ziel des National Cholesterol Education Program (NCEP) hinsichtlich des LDL-Cholesterinwerts zu erreichen (2,6 – 4,1 mmol/l [100 – 160 mg/dl] je nach Ausgangssituation). Sie wurden randomisiert und erhielten entweder 10 mg Ezetimib oder Plazebo zusätzlich zu ihrer laufenden Statin-Therapie.

Von den Patienten, deren Ausgangswert für LDL-Cholesterin bei Studienbeginn den Zielwert unter Statin-Therapie nicht erreicht hatte (etwa 82 %), erreichten bei Studienende unter Ezetimib signifikant mehr Patienten den LDL-Cholesterin-Zielwert (72 %) im Vergleich zu den Patienten unter Plazebo (19 %). Die Unterschiede in den entsprechenden Senkungen des LDL-Cholesterins waren signifikant (25 % für Ezetimib vs 4 % für Plazebo). Außerdem senkte Ezetimib zusätzlich zu einer laufenden Statin-Therapie im Vergleich zu Plazebo signifikant die Werte von Gesamt-cholesterin, Apolipoprotein B, Triglyceriden und erhöhte die HDL- Cholesterinwerte. Ezetimib zusätzlich zu einer Statin-Therapie senkte im Vergleich zum Ausgangswert den Medianwert vom C-reaktiven Protein um 10 %, Plazebo um 0 %.

In zwei doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten 12-wöchigen Studien wurden 1.719 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie untersucht. 10 mg Ezetimib senkten signifikant die Werte von Gesamtcholesterin (13 %), LDL-Cholesterin (19 %), Apolipoprotein B (14 %), Triglyceriden (8 %) und erhöhten den HDL-Cholesterinwert (3 %) im Vergleich zu Plazebo. Außerdem hatte Ezetimib keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen der fettlöslichen Vitamine A, D und E, keinen Einfluss auf die Prothrombinzeit, und wie andere lipidsenkende Arzneimittel beeinträchtigte es nicht die Produktion von Kortikosteroiden in der Nebennierenrinde.

In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten klinischen Studie (ENHANCE) erhielten 720 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie zwei Jahre lang randomisiert entweder 10 mg Ezetimib in Kombination mit 80 mg Simvastatin (n = 357) oder 80 mg Simvastatin (n = 363). Primäres Ziel der Studie war es, die Wirkung der Kombinationstherapie mit Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie auf die Intima-Media-Dicke (IMT) der Karotisarterie zu untersuchen. Die Bedeutung dieses Surrogatmarkers für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist noch unklar.

Der primäre Endpunkt, die Änderung der mittleren IMT aller sechs Karotissegmente, unterschied sich in den Ultraschall-B-Messungen nicht signifikant (p = 0,29) zwischen beiden Behandlungsgruppen. 10 mg Ezetimib in Kombination mit 80 mg Simvastatin begrenzte während der 2-jährigen Studiendauer die IMT-Verdickung auf 0,0111 mm, Simvastatin 80 mg allein auf 0,0058 mm (mittlerer Ausgangswert der IMT der A. *carotis* entsprach 0,68 mm bzw. 0,69 mm).

10 mg Ezetimib in Kombination mit 80 mg Simvastatin senkte die Werte von LDL- Cholesterin, Gesamtcholesterin, Apo-B und Triglyceriden signifikant stärker als 80 mg Simvastatin allein. Die prozentuale Erhöhung des HDL-Cholesterins war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Die Nebenwirkungen, die unter der Kombination von 10 mg Ezetimib mit 80 mg Simvastatin berichtet wurden, entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil.

Kinder und Jugendliche
In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie erhielten 138 Patienten (59 Jungen und 79 Mädchen) zwischen 6 und 10 Jahren (Durchschnittsalter 8,3 Jahre) mit heterozygoter familiärer oder nicht familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) und LDL-Cholesterin-Ausgangswerten zwischen 3,74 und 9,92 mmol/l über einen Zeitraum von 12 Wochen randomisiert entweder Ezetimib 10 mg oder Plazebo.

Nach 12 Wochen führte Ezetimib im Vergleich zu Plazebo zu einer signifikanten Erniedrigung von Gesamtcholesterin (– 21 % vs 0 %), LDL-Cholesterin (– 28 % vs – 1 %), Apo-B (– 22 % vs – 1 %) und non-HDL- Cholesterin (– 26 % vs 0 %). Die Ergebnisse der beiden Behandlungsgruppen waren in Bezug auf Triglyceride und HDL-Cholesterin ähnlich (– 6 % vs + 8 % bzw. + 2 % vs + 1 %).

In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie wurden 142 Jungen (Tanner-Stadium II und darüber) und 106 Mädchen nach der Menarche im Alter von 10 bis 17 Jahren (mittleres Alter 14,2 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) und LDL-Cholesterin-Ausgangswerten von 4,1 bis 10,4 mmol/l (159 bis 402 mg/dl) untersucht. Sie erhielten randomisiert 6 Wochen entweder Ezetimib 10 mg mit Simvastatin (10, 20 oder 40 mg) oder Simvastatin allein (10, 20 oder 40 mg), danach 27 Wochen Ezetimib zusammen mit 40 mg Simvastatin oder 40 mg Simvastatin allein sowie im Anschluss in einer offenen Studienverlängerung 20 Wochen Ezetimib mit Simvastatin (10 mg, 20 mg oder 40 mg).

Nach 6 Wochen führte die gemeinsame Gabe von Ezetimib und Simvastatin (alle Dosen) zu signifikant niedrigeren Werten von Gesamtcholesterin (38 % vs 26 %), LDL- Cholesterin (49 % vs 34 %), Apo-B (39 % vs 27 %) und non-HDL-Cholesterin (47 % vs 33 %) als Simvastatin (alle Dosen) allein. Die Ergebnisse der Triglyceridwerte (– 17 % vs – 12 %) und HDL-Cholesterin (+ 7 % vs + 6 %) waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Nach 33 Wochen stimmten die Ergebnisse mit den Werten nach 6 Wochen überein, wobei signifikant mehr Patienten unter Ezetimib zusammen mit 40 mg Simvastatin (62 %) das gemeinsame Behandlungsziel des NCEP („National Cholesterol Education Program“) und der AAP („American Academy of Pediatrics“) (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) für LDL-Cholesterin als jene Patienten unter 40 mg Simvastatin (25 %) erreichten. Nach 53 Wochen, am Ende der offenen Studienverlängerung, blieben die Wirkungen auf die Lipidwerte konstant.

Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimb mit Simvastatin in Dosen über 40 mg pro Tag wurden bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren nicht unter- sucht. Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib in Kombination mit Simvastatin wurden bei Kindern unter 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 (≤ 3,2 mmol) und Patienten, die bereits mit einer lipidsenkenden Therapie vorbehandelt waren ≤ 100 mg/dl (≤ 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.

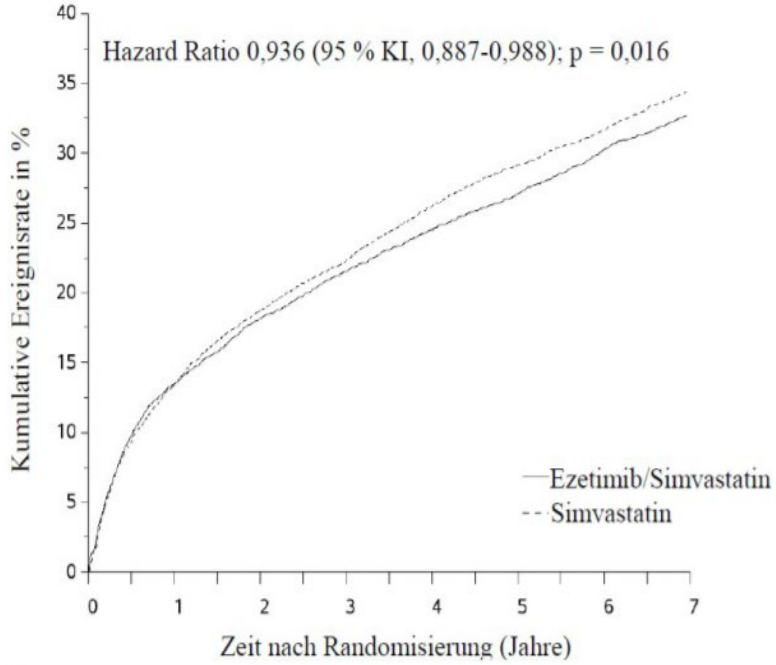
Die Patienten waren im Mittel 63,6 Jahre alt, 76 % waren Männer, 84 % waren kaukasischer Herkunft und 27 % waren Diabetiker. Der durchschnittliche LDLCholesterinwert zum Zeitpunkt des Studieneinschlussereignisses lag bei den Patienten unter lipidsenkender Vortherapie (n = 6.390) bei 80 mg/dl (2,1 mmol/l) 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-MonotherapieGruppe 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 nichttödlicher 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 nichttödlichem 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/SimvastatinGruppe und bei 2.742 von 9.077 Patienten (KaplanMeier [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 2
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

Prävention schwerer (major) vaskulärer Ereignisse bei chronischer Nierenerkrankung
Die SHARP-Studie („Study of Heart and Renal Protection“) war eine multinationale, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie mit 9.438 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Ein Drittel der Patienten waren zu Beginn der Studie dialysepflichtig. Insgesamt 4.650 Patienten erhielten eine Fixkombination aus Ezetimib 10 mg und Simvastatin 20 mg, 4.620 Patienten ein Placebo. Die mediane Beobachtungszeit betrug 4,9 Jahre. Das mittlere Patientenalter lag bei 62 Jahren; 63 % der Patienten waren männlich, 72 % kaukasischer Abstammung, 23 % Diabetiker. Bei den nicht dialysepflichtigen Patienten betrug die mittlere glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m^2. Es gab keine Einschlusskriterien hinsichtlich der Lipidparameter. Die mittlere LDL-C Konzentration zu Studienbeginn lag bei 108 mg/dl. Nach einem Jahr war der LDL-C-Wert (eingerechnet Patienten, die keine Studienmedikation mehr einnahmen) bei alleiniger Gabe von 20 mg Simvastatin gegenüber Placebo um 26 % reduziert; unter Ezetimib 10 mg in Kombination mit 20 mg Simvastatin war er um 38 % reduziert.

Der im Studienprotokoll der SHARP-Studie festgelegte primäre Vergleich war eine Intention-to-treat (ITT)-Analyse „schwerer (major) vaskulärer Ereignisse“ („MVE“; de- finiert als nicht-tödlicher Myokardinfarkt [MI] oder Herztod, Schlaganfall oder jegliche Behandlung zur Revaskularisierung) bei ausschließlich den Patienten, die anfänglich in die Ezetimib/Simvastatin (n = 4.193) oder Plazebo (n = 4.191) Studiengruppe randomisiert wurden. Die Sekundäranalysen schlossen sowohl die Untersuchung des kombinierten Endpunktes (MVE) als auch die darin enthaltenen einzelnen Endpunkte über die gesamte auf Ezetimib/ Simvastatin (n = 4.650) oder Plazebo (n = 4.620) randomisierte Studienpopulation (zu Studienbeginn oder zum Zeitpunkt nach 1 Jahr) ein.

Die primäre Endpunktanalyse zeigte, dass Ezetimib in Kombination mit Simvastatin das Risiko von schweren (major) vaskulären Ereignissen signifikant mit einer relativen Risikoreduktion von 16 % (p = 0,001) senkte (749 Patienten mit Ereignissen in der Plazebo-Gruppe versus 639 Patienten in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe).

Allerdings ermöglichte das Studiendesign keine Aussage zum Beitrag des Einzelbestandteils Ezetimib zur Wirksamkeit im Sinne einer signifikanten Risikoreduktion von schweren (major) vaskulären Ereignissen bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung.

Die einzelnen Komponenten des MVE- Kombinationsereignisses bei allen randomisierten Patienten sind in Tabelle 3 auf Seite 18 dargestellt. Ezetimib in Kombination mit Simvastatin reduzierte signifikant das Risiko eines Schlaganfalls und jeglicher Revaskularisierung. Bezüglich nicht-tödlichem Myokardinfarkt und Herztod besteht ein nicht signifikanter, numerischer Vorteil von EZETIMIB in Kombination mit Simvastatin gegenüber Plazebo.

Tabelle 3
Schwerwiegende vaskuläre Ereignisse bei allen in SHARP[a] randomisierten Patienten nach Behandlungsgruppen

Ergebnis	Ezetimib 10 mg in Kombination mit Simvastatin 20 mg (n = 4650)	Placebo (n = 4.620)	Relatives Risiko (95% KI)	p-Wert
Schwerwiegende vaskuläre Ereignisse	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Nicht tödlicher 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
Schlaganfall jeder Art	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)	0,40
Revaskularisierung jeder Art	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Schwerwiegende atherosklerotische Ereignisse (MAE)[b]	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

[a]Intention-To-Treat-Analyse aller SHARP-Patienten, die zu Studienbeginn oder nach 1 Jahr für die Behandlung mit Ezetimib plus Simvastatin oder Placebo randomisiert wurden
[b] MAE; definiert als Kombinationsereignis aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt (MI), Herztod, nicht hämorrhagischem Schlaganfall und Revaskularisierungsmaßnahmen aller Art

Die mit Ezetimib in Kombination mit Simvastatin erzielte absolute Senkung von LDL-Cholesterin war bei den Patienten, die zu Anfang der Studie niedrige LDL-Cholesterinspiegel (< 2,5 mmol/l) hatten oder bei Dialysepatienten im Vergleich zu den übrigen Patienten geringer. Die Risikoreduktion dieser beiden Patientengruppen war entsprechend vermindert.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)
In eine doppelblinde, randomisierte zwölf- wöchige Studie wurden 50 Patienten mit klinischer und/oder genotypischer Diagnose einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie eingeschlossen, die Atorvastatin oder Simvastatin (40 mg) mit oder ohne begleitender LDL-Apherese erhielten. Ezetimib zusammen mit Atorvastatin (40 oder 80 mg) oder Simvastatin (40 oder 80 mg) senkte die Werte von LDL-Cholesterin signifikant um 15 % im Vergleich zu Dosiserhöhungen der Monotherapie mit Simvastatin oder Atorvastatin von 40 mg auf 80 mg.

Homozygote Sitosterinämie (Phytosterinämie)
In einer doppelblinden, placebokontrollierten, 8-wöchigen Studie wurden 37 Patienten mit homozygoter Sitosterinämie randomisiert mit Ezetimib 10 mg (n=30) oder Placebo (n=7) behandelt. Einige Patienten erhielten bereits andere Therapien (z. B. Statine, Harze). Ezetimib führte zu einer signifikanten Senkung der beiden wichtigsten Phytosterine Sitosterol und Campesterol um 21% bzw. 24% gegenüber dem Ausgangswert. Die Wirkungen der Sitosterinsenkung auf die Morbidität und Mortalität bei diesen Patienten sind nicht bekannt.

Aortenstenose
Die SEAS-Studie (Simvastatin and Ezetimib for the Treatment of Aortic Stenosis) war eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit einer medianen Dauer von 4,4 Jahren. Daran teil nahmen 1.873 Patienten mit asymptomatischer Aortenstenose (AS), die durch eine mittels Doppler-Sonografie in der Aorta gemessene Peak-Flow-Rate zwischen 2,5 und 4,0 m/s dokumentiert war. In die Studie wurden nur Patienten aufgenommen, bei denen keine Statintherapie zur Reduktion des Risikos einer atherosklerotischen Herzkrankheit als notwendig angesehen wurde. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 für die Behandlung mit Placebo oder mit einer Kombination aus 10 mg Ezetimib und 40 mg Simvastatin täglich randomisiert.

Der primäre Endpunkt war eine Kombination schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (major cardiovascular events, MCE). Einbezogen wurden kardiovaskulärer Tod, Aortenklappenersatz (AKE), kongestive Herzinsuffizienz (KHI) infolge eines Fortschreitens der AS, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Koronararterien-Bypass (KAB), perkutane Koronarintervention (PKI), Krankenhauseinweisung aufgrund instabiler Angina pectoris und nicht hämorrhagischer Schlaganfall. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren Kombinationen von Untergruppen der Ereigniskategorien des primären Endpunkts.

Im Vergleich zu Plazebo führte die Kombi- nation von 10 mg Ezetimib und 40 mg Simvastatin nicht zu einer signifikanten Verringerung des Risikos für MCE.
Der primäre Endpunkt trat bei 333 Patienten (35,3 %) in der Ezetimib/Simvastatin- Gruppe und bei 355 Patienten (38,2 %) in der Plazebo-Gruppe auf („Hazard-Ratio“ in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe, 0,96; 95 % Konfidenzintervall, 0,83 bis 1,12; p = 0,59).
Die Aortenklappe wurde bei 267 Patienten (28,3 %) in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und bei 278 Patienten (29,9 %) in der Plazebo-Gruppe („Hazard-Ratio“, 1,00; 95 % KI, 0,84 bis 1,18; p = 0,97) ersetzt. Ein ischämisches kardiovaskuläres Ereignis erlitten weniger Patienten in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe (n = 148) als in der Plazebo-Gruppe (n = 187) („Hazard-Ratio“, 0,78; 95 % KI, 0,63 bis 0,97; p = 0,02), hauptsächlich aufgrund der kleineren Anzahl an Patienten, die einen Koronarbypass erhielten.

Es kam in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe häufiger zu Krebsfällen (105 vs 70, p = 0,01). Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist unklar, da sich in der größeren SHARP-Studie die Gesamtzahl der Krebsfälle nicht unterschied (438 in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe versus 439 in der Plazebo-Gruppe). Darüber hinaus unter- schied 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 phenolischen Glucuronid (Ezetimib-Glucuronid) konjugiert. Die durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Ezetimib-Glucuronid werden nach 1 bis 2 Stunden, die von Ezetimib nach 4 bis 12 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ezetimib kann nicht bestimmt werden, da die Substanz in wässrigen Medien, die zur Injektion geeignet sind, praktisch unlöslich ist.

Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme (fettreiche oder fettfreie Mahlzeiten) hatte keinen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit von Ezetimib, wenn dieses in Form von 10 mg-Ezetimib-Tabletten angewendet wurde. Ezetimib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung
Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid werden beim Menschen zu 99,7% bzw. 88% bis 92% an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation
Ezetimib wird hauptsächlich im Dünndarm und in der Leber durch Glucuronidkonjugation (eine Phase-II-Reaktion) metabolisiert und anschließend über die Galle ausgeschieden. Bei allen untersuchten Spezies wurde ein minimaler oxidativer Metabolismus (eine Phase-I-Reaktion) beobachtet. Die hauptsächlich im Plasma nachgewiesenen Substanzen sind Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid; sie machen rund 10 bis 20 % bzw. 80 bis 90 % der Gesamtkonzentration des Wirkstoffs im Plasma aus. Sowohl Ezetimib als auch Ezetimib-Glucuronid werden langsam aus dem Plasma eliminiert; es bestehen Indizien für einen signifikanten enterohepatischen Kreislauf. Die Halbwertszeit von Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid beträgt rund 22 Stunden.

Elimination
Nach oraler Gabe von ^{14}C-Ezetimib (20 mg) an menschliche Probanden wurden rund 93 % der gesamten Radioaktivität im Plasma als Gesamt-Ezetimib wiedergefunden. Über einen Beobachtungszeitraum von 10 Tagen wurden rund 78% der verabreichten radioaktiven Dosis in den Fäzes und 11% im Urin nachgewiesen. Nach 48 Stunden war keine Radioaktivität mehr im Plasma nachweisbar.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Ezetimib ist bei Kindern ab ≥ 6 Jahren ähnlich wie bei Erwachsenen. Pharmakokinetische Daten für Kinder unter 6 Jahren liegen noch nicht vor. Klinische Erfahrungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen umfassen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder Sitosterinämie.

Ältere Patienten
Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) etwa doppelt so hoch wie bei jüngeren Patienten (18 bis 45 Jahre). Die LDL-C-Senkung und das Sicherheitsprofil sind bei älteren und jüngeren mit Ezetimib behandelten Probanden vergleichbar. Bei älteren Patienten ist daher keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion
Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib war bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score 5 oder 6) die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib rund 1,7-mal höher als bei gesunden Probanden. In einer 14-tägigen Studie mit wiederholter Verabreichung (10 mg täglich) war bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score 7 bis 9) die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib an Tag 1 und Tag 14 rund 4-mal höher als bei gesunden Probanden. Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da nicht bekannt ist, wie sich eine erhöhte Ezetimib-Exposition bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score > 9) auswirkt, wird Ezetimib bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung (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. Diesem Ergebnis wird keine klinische Bedeutung beigemessen. Daher ist keine Dosisanpassung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich.

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

Geschlecht
Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei Frauen etwas höher (rund 20%) als bei Männern. Die LDL-C-Senkung und das Sicherheitsprofil sind bei mit Ezetimib behandelten Männern und Frauen vergleichbar. Daher ist keine geschlechtsspezifische Dosisanpassung 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 (≥ 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.

In Koadministrationsstudien mit Ezetimib und Statinen wurden im Wesentlichen toxische 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 Exposition mit Dosen auf, die um ein Vielfaches über der humantherapeutischen Dosis lagen (ca. 20facher AUC-Level für Statine und 500- bis 2.000facher AUC-Level 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 plazentagängigDie 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, Croscarmellose-Natrium, Povidon K-30, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Blisterpackungen: In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Flaschen: Flasche gut verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung: Aluminium-Aluminium- oder Aluminium-PVC/Aclar-Blisterpackungen mit 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 oder 300 Tabletten.

HDPE-Flasche: Weiße, opake HDPE-Flasche mit weißem kindersicherem Polypropylen-Deckel, Packungsgröße mit 30 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Maxmind Pharmaceutical S.L.
Calle Copenhague, N.12
Oficina 205, Edificio Tifán
28232 Las Rozas, Madrid
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER

95095.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

26.07.2016

10. STAND DER INFORMATION

11/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig