FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/10 mg Tabletten
Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/20 mg Tabletten
Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/40 mg Tabletten
Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/80 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib und 10 mg Simvastatin
Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib und 20 mg Simvastatin
Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib und 40 mg Simvastatin
Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib und 80 mg Simvastatin

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/10 mg Tabletten enthalten 58,225 mg Lactose-Monohydrat
Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/20 mg Tabletten enthalten 126,450 mg Lactose-Monohydrat
Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/40 mg Tabletten enthalten 262,900 mg Lactose-Monohydrat
Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/80 mg Tabletten enthalten 535,800 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/10 mg Tabletten: Weiße bis gebrochen weiße, kapselförmige Tabletten mit der Prägung „93“ auf der einen Seite und „7584“ auf der anderen Seite der Tablette.

Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/20 mg Tabletten: Weiße bis gebrochen weiße, kapselförmige Tabletten mit der Prägung „E10“ auf der einen Seite und „S20“ auf der anderen Seite der Tablette.

Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/40 mg Tabletten: Weiße bis gebrochen weiße, kapselförmige Tabletten mit der Prägung „E10“ auf der einen Seite und „S40“ auf der anderen Seite der Tablette.

Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/80 mg Tabletten: Weiße bis gebrochen weiße, kapselförmige Tabletten mit der Prägung „E10“ auf der einen Seite und „S80“ auf der anderen Seite der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse
Ezetimib/Simva-AbZ ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig von einer Vorbehandlung mit einem Statin.

Hypercholesterinämie
Ezetimib/Simva-AbZ ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)
Ezetimib/Simva-AbZ ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL [low-density lipoprotein]-Apherese) erhalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hypercholesterinämie
Der Patient sollte eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten, die er auch während der Therapie mit Ezetimib/Simva-AbZ fortsetzen sollte.

Die Anwendung erfolgt oral. Der Dosierungsbereich von Ezetimib/Simva-AbZ reicht von 10 mg/10 mg pro Tag bis zu 10 mg/80 mg pro Tag am Abend. Möglicherweise sind nicht alle Dosierungen in allen Mitgliedsstaaten verfügbar. Die übliche Dosis beträgt 10 mg/20 mg oder 10 mg/40 mg pro Tag als Einzeldosis am Abend. Die 10 mg/80 mg-Dosis wird nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen empfohlen, die ihr Behandlungsziel mit einer niedrigeren Dosis nicht erreicht haben, und wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung ihre potenziellen Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Bei Therapiebeginn oder bei einer Dosisänderung sind die LDL-Cholesterinwerte (LDL-C) des Patienten, sein Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit sowie sein Ansprechen auf eine bisherige lipidsenkende Therapie zu berücksichtigen.

Die Dosis von Ezetimib/Simva-AbZ sollte individuell auf Basis der bekannten Wirksamkeit der verschiedenen Stärken von Ezetimib/Simva-AbZ (siehe Abschnitt 5.1, Tabelle 2) sowie dem Ansprechen auf die bisherige lipidsenkende Therapie ausgewählt werden. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden. Ezetimib/Simva-AbZ kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Die Tablette sollte nicht geteilt werden.

Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte
In der Studie zur Untersuchung der Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (IMPROVE-IT) betrug die Anfangsdosierung 10 mg/40 mg pro Tag am Abend. Die 10 mg/80 mg Dosierung wird nur empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die potenziellen Risiken überwiegt.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/40 mg pro Tag am Abend eingenommen. Die 10 mg/80 mg Dosierung wird nur empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die potenziellen Risiken überwiegt (siehe oben und die Abschnitte 4.3 und 4.4). Ezetimib/Simva-AbZ kann bei diesen Patienten sowohl begleitend zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) angewendet werden oder auch unabhängig davon, wenn solche Maßnahmen nicht zur Verfügung stehen.

Bei Patienten, die gleichzeitig Lomitapid und Ezetimib/Simva-AbZ einnehmen, darf eine Dosis von Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/40 mg pro Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Gemeinsame Gabe mit anderen Arzneimitteln
Die Einnahme von Ezetimib/Simva-AbZ sollte mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Anionenaustauschers erfolgen.

Bei Patienten, die Amiodaron, Amlodipin, Verapamil, Diltiazem oder Arzneimittel, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, gleichzeitig mit Ezetimib/Simva-AbZ einnehmen, sollte die Dosis von Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/20 mg pro Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Bei Patienten, die gleichzeitig Ezetimib/Simva-AbZ zusammen mit Niacin in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) einnehmen, sollte die Dosis von Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/20 mg pro Tag nicht überschreiten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

Kinder und Jugendliche
Die Behandlung ist von einem Spezialisten einzuleiten.

Jugendliche ab 10 Jahren (pubertärer Status: Jungen: Tanner-Stadium II und darüber; Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche): Die klinische Erfahrung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten (im Alter von 10 bis 17 Jahren) ist begrenzt. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/10 mg pro Tag am Abend. Der empfohlene Dosierungsbereich reicht von 10 mg/10 mg bis zu maximal 10 mg/40 mg pro Tag (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder unter 10 Jahren: Aufgrund der unzureichenden Datenlage zur Sicherheit und Wirksamkeit wird die Behandlung mit Ezetimib/Simva-AbZ für Kinder unter 10 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Die Erfahrung bei Kindern vor der Pubertät ist begrenzt.

Eingeschränkte Leberfunktion
Für Patienten mit leichter Einschränkung der 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/Simva-AbZ nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate ≥ 60 ml/min/1,73 m²) ist in der Regel keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung mit einer glomerulären Filtrationsrate von < 60 ml/min/1,73 m² beträgt die empfohlene Ezetimib/Simva-AbZ-Dosis 10 mg/20 mg einmal täglich am Abend (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2). Höhere Dosen sollten mit Vorsicht angewendet werden.

Art der Anwendung
Ezetimib/Simva-AbZ wird oral eingenommen. Ezetimib/Simva-AbZ kann als Einzeldosis am Abend eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Aktive Lebererkrankung oder unklare und andauernde Erhöhung der Serum-Transaminasen.

Gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC mindestens um ca. das 5-Fache erhöhen) (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren [z. B. Nelfinavir], Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und Ezetimib/Simvastatin in Dosen von mehr als 10 mg/40 mg bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In wenigen Fällen wurde berichtet, dass Statine eine Myasthenia gravis oder eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Myasthenia gravis oder okulärer Myasthenie auslösen (siehe Abschnitt 4.8). Ezetimib/Simva-AbZ sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

Myopathie/Rhabdomyolyse
Nach Markteinführung von Ezetimib wurden Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Die meisten Patienten, die eine Rhabdomyolyse entwickelten, nahmen gleichzeitig mit Ezetimib ein Statin ein. Jedoch wurde eine Rhabdomyolyse sehr selten unter Monotherapie mit Ezetimib sowie sehr selten nach Zugabe von Ezetimib zu anderen Arzneimitteln berichtet, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko in Verbindung stehen.

Ezetimib/Simvastatin enthält Simvastatin. Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ruft Simvastatin gelegentlich eine Myopathie hervor, die sich in Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche verbunden mit Erhöhungen der Kreatinkinase (CK) (>das 10-fache des oberen Normwertes äußert. Manchmal manifestiert sich die Myopathie als Rhabdomyolyse mit akutem oder ohne akutes Nierenversagen aufgrund von Myoglobinurie, sehr selten mit tödlichem Ausgang. Das Risiko einer Myopathie ist bei hoher HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoraktivität im Plasma erhöht. (d. h. erhöhte Simvastatin- und Simvastatinsäure-Plasmaspiegel), die zum Teil auf mögliche Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zurückzuführen ist, die den Metabolismus von Simvastatin und/oder Stoffwechselwege über Transporterproteine beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse ist für Simvastatin wie für andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren dosisabhängig. In einer Datenbank für klinische Studien wurden 41.413 Patienten erfasst, die mit Simvastatin behandelt wurden, darunter 24.747 (ca. 60 %) in Studien mit einer medianen Beobachtungsdauer von mindestens 4 Jahren. Die Myopathiehäufigkeit lag annähernd bei 0,03 % unter 20 mg, bei 0,08 % unter 40 mg und bei 0,61 % unter 80 mg Simvastatin pro Tag. In diesen Studien wurden die Patienten sorgfältig überwacht und einige interagierende Arzneimittel wurden ausgeschlossen.

In einer klinischen Studie erhielten Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte 80 mg Simvastatin pro Tag (mittlere Beobachtungsdauer 6,7 Jahre). Die Myopathiehäufigkeit lag bei ca. 1,0 % im Vergleich zu 0,02 % bei Patienten unter 20 mg pro Tag. Etwa die Hälfte dieser Myopathiefälle ereignete sich im ersten Jahr der Behandlung. Die Myopathiehäufigkeit in den folgenden Jahren lag jeweils bei ca. 0,1 % (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Das Myopathierisiko ist für Patienten unter Ezetimib/Simvastatin 10 mg/80 mg im Vergleich zu anderen statinbasierten Therapien mit ähnlicher LDL-senkender Wirksamkeit größer. Demzufolge

sollte Ezetimib/Simvastatin 10 mg/80 mg nur Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen gegeben werden, die ihr Behandlungsziel mit niedrigeren Dosierungen nicht erreicht haben, und wenn der zu erwartende Nutzen die potenziellen Risiken übersteigt. Patienten unter Ezetimib/Simvastatin 10 mg/80 mg, die zusätzlich ein anderes, damit wechselwirkendes Arzneimittel benötigen, sollten auf eine niedrigere Dosis von Ezetimib/Simvastatin oder eine alternative Statintherapie eingestellt werden, welche ein geringeres Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen hat (siehe nachfolgend unter *Maßnahmen zur Verringerung des Myopathierisikos aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen* sowie Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

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 der Serumkreatinkinase (CK) um das ≥ 10-Fache des oberen Normwertes [ULN] oder zwei aufeinanderfolgenden Erhöhungen der Serumkreatinkinase um das ≥ 5- bis < 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 der Serumkreatinkinase um das ≥ 10-Fache des oberen Normwertes [ULN] mit dem Nachweis einer Nierenschädigung oder zwei aufeinanderfolgenden Erhöhungen der Serumkreatinkinase um das ≥ 5- bis < 10-Fache des oberen Normwertes [ULN] mit Nachweis einer Nierenschädigung oder einem Serumkreatinkinase-Wert 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 Nierenerkrankung randomisiert entweder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/20 mg einmal täglich (n = 4.650) oder Placebo (n = 4.620) (mediane Verlaufsbeobachtung 4,9 Jahre) erhielten, betrug die Inzidenz für Myopathien 0,2 % unter Ezetimib/Simvastatin bzw. 0,1 % unter Placebo (siehe Abschnitt 4.8).

Im Rahmen einer klinischen Studie (mediane Nachbeobachtung 3,9 Jahre), bei der Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko mit Simvastatin 40 mg/Tag behandelt wurden, lag die Inzidenz für Myopathien bei nicht chinesischen Patienten (n = 7.367) bei ca. 0,05 % im Vergleich zu 0,24 % bei chinesischen Patienten (n = 5.468). Obwohl im Rahmen dieser klinischen Studie ausschließlich chinesische Patienten als einzige asiatische Population untersucht und ausgewertet wurden, sollte Ezetimib/Simvastatin generell nur mit Vorsicht bei asiatischen Patienten und in der niedrigsten erforderlichen Dosis verordnet werden.

<u>Reduzierte Funktion von Transporterproteinen</u>
Die verminderte Funktion des hepatischen OATP-Transportproteins kann die systemische Exposition von Simvastatinsäure sowie das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse erhöhen. Die verminderte Funktion kann als Ergebnis einer Hemmung durch interagierende Arzneimittel (z. B. Ciclosporin) entstehen oder bei Patienten auftreten, die Träger des SLCO1B1-c.521T>C-Genotyps sind.

Patienten, die das Allel c.521T>C des SLCO1B1-Gens tragen, das ein weniger aktives OATP1B1-Protein kodiert, haben eine erhöhte systemische Exposition von Simvastatinsäure sowie ein erhöhtes Myopathierisiko. Das Risiko einer durch hochdosiertes Simvastatin (80 mg) bedingten Myopathie liegt ohne Gentest im Allgemeinen bei 1 %. Basierend auf den Ergebnissen der SEARCH-Studie haben mit 80 mg behandelte Träger des homozygoten C-Allels (auch CC genannt) ein 15%iges Risiko für eine Myopathie innerhalb eines Jahres, während das Risiko bei Trägern des heterozygoten C-Allels (CT) bei 1,5 % liegt. Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT) haben diesbezüglich ein Risiko von 0,3 % (siehe Abschnitt 5.2). Sofern verfügbar, sollten eine Genotypisierung bezüglich des Vorliegens des C-Allels als Teil der Nutzen-Risiko-Bewertung bei einzelnen Patienten vor einer Verordnung von Simvastatin 80 mg in Betracht gezogen sowie hohe Dosen bei identifizierten Trägern

des CC-Genotyps vermieden werden. Die Abwesenheit dieses Gens bei der Genotypisierung schließt allerdings nicht aus, dass eine Myopathie auftreten kann.

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

Vor Beginn der Therapie
Alle Patienten, die auf Ezetimib/Simvastatin eingestellt werden oder deren Dosis von Ezetimib/Simvastatin erhöht wird, sollten über das Risiko einer Myopathie aufgeklärt und aufgefordert werden, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitzuteilen.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse ist Vorsicht angebracht. Um einen Ausgangswert als Referenz festzustellen, sollten in folgenden Situationen vor Behandlungsbeginn Bestimmungen der CK durchgeführt werden:

- ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)
- weibliche Patienten
- Nierenfunktionsstörung
- unbehandelte Hypothyreose
- hereditäre Muskelerkrankungen in der eigenen oder in der Familienanamnese
- muskuläre Symptomatik unter Behandlung mit Statinen oder Fibraten in der Anamnese
- Alkoholmissbrauch

In solchen Fällen wird eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der Behandlung empfohlen. Die betroffenen Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Bei Patienten, bei denen bereits eine Muskelerkrankung unter Behandlung mit Fibraten oder Statinen aufgetreten ist, sollte die Behandlung mit allen Produkten, die ein Statin enthalten (wie auch Ezetimib/Simvastatin), nur mit Vorsicht begonnen werden.
Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant erhöht sind (> das 5-fache des oberen Normwertes), sollte nicht mit der Therapie begonnen werden.

Im Behandlungsverlauf
Wenn während der Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin Muskelschmerzen, -schwäche oder -krämpfe auftreten, sollten die CK-Werte bestimmt werden. Wenn die CK-Werte ohne körperliche Anstrengung signifikant erhöht sind (> das 5-fache des oberen Normwertes), ist die Therapie zu beenden. Sollte die muskuläre Symptomatik schwerwiegend sein und tägliche Beeinträchtigungen verursachen, kann erwogen werden, die Behandlung abzusetzen, auch wenn die CK-Werte weniger als das 5-fache des oberen Normwertes erhöht sind. Bei Verdachtsdiagnose einer Myopathie anderer Ursache sollte die Therapie beendet werden.

In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn die Symptome verschwinden und die CK-Werte zurückgehen, kann die erneute Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin oder mit einem alternativen statinhaltigen Produkt in der jeweils niedrigsten Dosis und bei engmaschiger Überwachung in Erwägung gezogen werden.

Eine erhöhte Myopathierate wurde bei Patienten beobachtet, die auf die 80-mg-Dosis Simvastatin eingestellt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Es wird empfohlen, die CK-Werte regelmäßig zu überwachen, was bei der Identifizierung von Myopathien ohne klinische Symptome von Nutzen sein

könnte. Eine derartige Überwachung kann jedoch eine Myopathie nicht mit Gewissheit verhindern.

Die Therapie mit Ezetimib/Simvastatin sollte einige Tage vor größeren geplanten chirurgischen Eingriffen sowie bei Eintritt eines akuten ernsten Krankheitsbildes bzw. der Notwendigkeit von chirurgischen Maßnahmen vorübergehend unterbrochen werden.

Maßnahmen zur Verringerung des Myopathierisikos aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen (siehe auch Abschnitt 4.5)
Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist signifikant erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Ezetimib/Simvastatin mit potenten Inhibitoren von CYP3A4 (wie z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren [z. B. Nelfinavir], Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten) sowie mit Ciclosporin, Danazol und Gemfibrozil. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund des in Ezetimib/Simvastatin enthaltenen Wirkstoffs Simvastatin ist das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ebenfalls erhöht bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Fibraten, Niacin in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) oder bei gleichzeitiger Therapie von Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem mit Ezetimib/Simvastatin in bestimmten Dosen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Das Risiko einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse kann durch die gleichzeitige Anwendung von Fusidinsäure und Ezetimib/Simvastatin erhöht werden. Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) kann dieses Risiko durch die gemeinsame Anwendung von Ezetimib/Simvastatin mit Lomitapid erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).

Folglich ist hinsichtlich der CYP3A4-Inhibitoren eine gleichzeitige Anwendung von Ezetimib/Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimitteln, die Cobicistat enthalten, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Falls eine Behandlung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC mindestens um ca. das 5-Fache erhöhen) unabdingbar ist, muss die Therapie mit Ezetimib/Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden (und die Anwendung eines alternativen Statins in Erwägung gezogen werden). Außerdem ist Vorsicht angebracht, wenn Ezetimib/Simvastatin mit bestimmten anderen weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil und Diltiazem (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Genuss von Grapefruitsaft sollte während der Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin vermieden werden.

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

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

Die Kombination von höheren Ezetimib/Simvastatin-Dosen als 10 mg/20 mg pro Tag mit lipidsenkenden Dosen von Niacin (≥ 1 g/Tag) sollte vermieden werden, sofern der klinische Nutzen das erhöhte Risiko einer Myopathie nicht überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Die Kombination von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern und Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden

Dosen (≥ 1 g/Tag) wurde mit selten auftretenden Fällen von Myopathie/Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht; die alleinige Gabe jeder dieser Einzelsubstanzen kann bereits eine Myopathie auslösen.

Im Rahmen einer klinischen Studie (mediane Nachbeobachtung 3,9 Jahre) bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und gut eingestellten LDL-Cholesterinspiegeln, die Simvastatin 40 mg/Tag mit oder ohne Ezetimib 10 mg erhielten, wurde durch Zugabe von Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) kein zusätzlicher Nutzen im Hinblick auf das kardiovaskuläre Outcome beobachtet. Ärzte, die eine Kombinationstherapie mit Simvastatin und Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) oder niacinhaltigen Präparaten in Erwägung ziehen, sollten demzufolge eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse durchführen und die Patienten sorgfältig auf jegliche Anzeichen und Symptome von Schmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche der Muskulatur überwachen, insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung sowie bei Dosiserhöhung einer oder beider Einzelsubstanzen.

Außerdem lag bei dieser Studie die Inzidenz für Myopathien bei chinesischen Patienten unter Simvastatin 40 mg oder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg bei ca. 0,24 % im Vergleich zu 1,24 % bei chinesischen Patienten unter Simvastatin 40 mg oder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg, die zusätzlich mit Nicotinsäure/Laropiprant 2.000 mg/40 mg mit veränderter Wirkstofffreisetzung behandelt wurden. Obwohl im Rahmen dieser klinischen Studie ausschließlich chinesische Patienten als einzige asiatische Population untersucht und ausgewertet wurden, , und die Inzidenz für Myopathien bei chinesischen im Vergleich zu nicht chinesischen Patienten höher ist, wird die gemeinsame Anwendung von Ezetimib/Simvastatin mit lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nicotinsäure) generell bei asiatischen Patienten nicht empfohlen.

Der Wirkstoff Acipimox ist strukturell mit Niacin verwandt. Obwohl Acipimox nicht untersucht wurde, könnten die Risiken für myotoxische Effekte ähnlich wie bei Niacin sein.

Die Kombination von höheren Dosen als Ezetimib/Simvastatin 10 mg/20 mg pro Tag mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem sollte vermieden werden. Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) ist die gemeinsame Anwendung von Ezetimib/Simvastatin in Dosen von mehr als 10 mg/40 mg mit Lomitapid zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Patienten, die gleichzeitig mit Ezetimib/Simvastatin (vor allem hohe Ezetimib/Simvastatin-Dosierungen) andere Arzneimittel einnehmen, die bei therapeutischer Dosierung moderate CYP3A4-Inhibitoren sind, könnten ein erhöhtes Myopathierisiko haben. Sofern Ezetimib/Simvastatin gleichzeitig mit einem moderaten CYP3A4-Inhibitor (Substanzen, welche die AUC um ca. das 2,5-Fache erhöhen) gegeben wird, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein. Bei bestimmten moderaten CYP3A4-Inhibitoren wie z. B. Diltiazem wird empfohlen, eine Tageshöchstdosis von Ezetimib/Simvastatin 10 mg/20 mg nicht zu überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).

Simvastatin ist ein Substrat des Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP – „Breast Cancer Resistant Protein“)-Efflux-Transporters. Die gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln aus der Klasse der BCRP-Inhibitoren (z. B. Elbasvir und Grazoprevir) kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin und somit zu einem erhöhten Myopathierisiko führen. Demzufolge sollte in Abhängigkeit von der verordneten Dosis eine Dosisanpassung von Simvastatin erwogen werden. Die gemeinsame Anwendung von Elbasvir und Grazoprevir mit Simvastatin wurde nicht untersucht. **Jedoch sollte eine Tageshöchstdosis von Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/20 mg bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel mit den Wirkstoffen Elbasvir oder Grazoprevir erhalten, nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.5).**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib/Simvastatin zusammen mit Fibraten wurden nicht untersucht. Das Risiko einer Myopathie ist erhöht, wenn Simvastatin gemeinsam mit Fibraten (insbesondere mit Gemfibrozil) angewendet wird. Daher ist die gemeinsame Anwendung von Ezetimib/Simvastatin und Gemfibrozil kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) und die gemeinsame Anwendung mit anderen Fibraten wird ebenfalls nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Daptomycin
Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (z. B. Simvastatin und Ezetimib/Simvastatin) und Daptomycin wurden Fälle von Myopathie und/oder Rhabdomyolyse berichtet. Bei der Verschreibung von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern zusammen mit Daptomycin ist Vorsicht geboten, da beide Wirkstoffe bereits bei alleiniger Gabe Myopathien und/oder Rhabdomyolyse verursachen können. Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Einnahme von Ezetimib/Simva-AbZ bei Patienten, welche Daptomycin erhalten, vorübergehend auszusetzen, es sei denn der Nutzen der gleichzeitigen Gabe überwiegt das Risiko. Konsultieren Sie die Fachinformation von Daptomycin, um weitere Informationen bezüglich dieser potenziellen Wechselwirkung mit HMG- CoA-Reduktase-Hemmern (z. B. Simvastatin und Ezetimib/Simvastatin) und weitere Handlungsempfehlungen bezüglich der Überwachung zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Leberenzyme
In kontrollierten klinischen Studien zur Koadministration wurden bei Patienten, die Simvastatin zusammen mit Ezetimib erhielten, konsekutive Erhöhungen der Transaminasenwerte (≥ dem 3 fachen des oberen Normwertes [ULN]in Folge) beobachtet (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 von konsekutiven Erhöhung der Transaminasenwerte (≥ dem 3-fachen des oberen Normwertes) 2,5 % in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 2,3 % in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe (siehe Abschnitt 4.8).

In einer kontrollierten klinischen Studie, in der mehr als 9.000 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung randomisiert entweder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/20 mg täglich (n = 4.650) oder Placebo (n = 4.620) (mediane Verlaufsbeobachtung 4,9 Jahre) erhielten, betrug die Inzidenz einer konsekutiven Erhöhung der Transaminasenwerte (≥ (> dem 3-fachen des oberen Normwertes [ULN)])) 0,7 % unter Ezetimib/Simvastatin und 0,6 % unter Placebo (siehe Abschnitt 4.8).

Leberfunktionstests werden vor Beginn der Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin und danach immer, wenn klinisch angezeigt, empfohlen. Bei Patienten, die auf eine Dosis von 10 mg/80 mg eingestellt wurden, sollte eine zusätzliche Bestimmung vor der Dosiserhöhung, drei Monate nach Dosiserhöhung auf 10 mg/80 mg und danach in regelmäßigen Abständen (z. B. halbjährlich) im ersten Behandlungsjahr erfolgen. Besondere Aufmerksamkeit sollte denjenigen Patienten gelten, die während der Therapie erhöhte Transaminasenspiegel entwickeln; bei diesen Patienten sollten die Bestimmungen umgehend wiederholt und häufiger durchgeführt werden. Sollten die Transaminasenerhöhungen weiter fortschreiten, insbesondere wenn sie bis zum 3-fachen der oberen Normgrenze ansteigen und persistieren, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden. Es sollte beachtet werden, dass ALT aus dem Muskelgewebe freigesetzt werden kann. Daher kann ein Anstieg von ALT mit CK ein Hinweis auf eine Myopathie sein (siehe *Myopathie/Rhabdomyolyse*).

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die Statine einschließlich Simvastatin einnahmen, selten über Leberversagen mit teils tödlichem Ausgang berichtet. Sofern während der Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin schwerwiegende Beeinträchtigungen der Leber mit entsprechender klinischer Symptomatik und/oder Hyperbilirubinämie oder Ikterus auftreten, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden. Wenn keine andere Ursache feststellbar ist, darf die Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin nicht fortgesetzt werden.

Ezetimib/Simvastatin sollte mit Vorsicht bei denjenigen Patienten eingesetzt werden, die in erheblichem Maße Alkohol zu sich nehmen.

Einschränkung der Leberfunktion
Aufgrund fehlender Daten zu Auswirkungen einer erhöhten Exposition von Ezetimib bei Patienten mit

mäßiger oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird die Anwendung von Ezetimib/Simvastatin bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Diabetes mellitus
Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

Kinder und Jugendliche
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-Stadium 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 von 33 Wochen auf Wachstum und sexuelle Entwicklung nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib in Kombination mit Simvastatin in Dosen über 40 mg pro Tag wurden bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren nicht untersucht.

Ezetimib wurde nicht bei Patienten unter 10 Jahren oder bei Mädchen vor der Menarche 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
Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib zusammen mit Fibraten wurden nicht untersucht (siehe oben und Abschnitte 4.3 und 4.5).

Antikoagulantien
Bei Zugabe von Ezetimib/Simvastatin zu Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion ist die International Normalized Ratio (INR) entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Sonstige Bestandteile

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

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit lipidsenkenden Arzneimitteln, die bei Monotherapie eine Myopathie verursachen können
Das Risiko einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse ist während gemeinsamer Gabe von Simvastatin mit Fibraten erhöht. Mit Gemfibrozil besteht außerdem eine pharmakokinetische Interaktion für Simvastatin, die zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin führt (siehe unten *Pharmakokinetische Wechselwirkungen* und die Abschnitte 4.3 und 4.4). Die Kombination von Simvastatin und Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) wurde mit selten auftretenden Fällen von Myopathie/Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Fibrate können die Cholesterinausscheidung über die Galle erhöhen und so zu Cholelithiasis führen. In einer präklinischen Studie an Hunden erhöhte Ezetimib Cholesterin in der Galle (siehe Abschnitt 5.3). Auch wenn die Bedeutung dieser präklinischen Befunde für den Menschen unbekannt ist, wird die gemeinsame Gabe von Ezetimib/Simvastatin mit Fibraten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Verordnungsempfehlungen zu interagierenden Arzneimitteln sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst (weitere Details sind im Text erläutert; siehe auch Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Mit einem erhöhten Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse assoziierte Arzneimittelwechselwirkungen

Interagierende Substanzen	**Verordnungsempfehlungen**
Potente CYP3A4-Inhibitoren, z. B. Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Cobicistat Ciclosporin Danazol Gemfibrozil	**Gleichzeitige Anwendung mit Ezetimib/Simvastatin ist kontraindiziert**
Andere Fibrate Fusidinsäure	Anwendung mit Ezetimib/Simvastatin nicht empfohlen
Niacin (Nicotinsäure) (≥1 g/Tag)	Anwendung mit Ezetimib/Simvastatin bei asiatischen Patienten nicht empfohlen
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Niacin (≥ 1 g/Tag) Elbasvir Grazoprevir	Eine Dosis von 10 mg/20 mg Ezetimib/Simvastatin pro Tag nicht überschreiten.
Lomitapid	Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) eine Dosis von 10 mg/40 mg Ezetimib/Simvastatin pro Tag nicht überschreiten.
Daptomycin	Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Einnahme von Ezetimib/Simvastatin bei Patienten, welche Daptomycin erhalten, vorübergehend auszusetzen, es sei denn der Nutzen der gleichzeitigen Gabe überwiegt das Risiko (siehe Abschnitt 4.4)
Ticagrelor	Dosen von mehr als 10 mg/40 mg Ezetimib/Simvastatin pro Tag werden nicht empfohlen
Palbociclib	gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen
Ribociclib	gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden

Grapefruitsaft	Während der Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin Grapefruitsaft vermeiden.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Ezetimib/Simvastatin

Ezetimib/Simvastatin
Niacin: In einer Studie mit 15 gesunden Erwachsenen verursachte die gleichzeitige Anwendung mit Ezetimib/Simvastatin (7 Tage 10 mg/20 mg täglich) eine geringe Erhöhung der mittleren AUCs von Niacin (22 %) und Nicotinursäure (19 %), die als „NIASPAN Retardtabletten“ (2 Tage 1.000 mg und 5 Tage 2.000 mg nach einem fettarmen Frühstück) gegeben wurden. In derselben Studie erhöhte die gleichzeitig gegebenes NIASPAN geringfügig die mittleren AUCs von Ezetimib (9 %), Gesamt-Ezetimib (26 %), Simvastatin (20 %) und Simvastatinsäure (35 %) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit höheren Dosen Simvastatin wurden nicht durchgeführt.

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/Simvastatin zu Colestyramin könnte durch diese Interaktion vermindert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ciclosporin: In einer Studie mit acht Patienten, die nach einer Nierentransplantation mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min stabil auf eine Ciclosporin-Dosis eingestellt waren, war nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib die mittlere AUC von Gesamt-Ezetimib 3,4-fach vergrößert (Bereich von 2,3- bis 7,9-fach) verglichen mit einer gesunden Kontrollpopulation einer anderen Studie (n = 17) unter Ezetimib allein. In einer weiteren Studie wies ein Patient nach einer Nierentransplantation mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, der Ciclosporin und zahlreiche andere Arzneimittel erhielt, eine 12-fach größere Gesamt-Ezetimib-Exposition auf im Vergleich zu den anderen Kontrollpersonen unter Ezetimib allein. In einer zweiphasigen Crossover-Studie mit 12 gesunden Probanden führte die tägliche Anwendung von 20 mg Ezetimib über 8 Tage mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin an Tag 7 zu einer mittleren 15%igen Vergrößerung der AUC von Ciclosporin (Bereich von 10%iger Verkleinerung bis 51%iger Vergrößerung) verglichen mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin allein. Es wurden keine kontrollierten Studien über die Veränderung der Ciclosporin-Exposition durch die gemeinsame Anwendung mit Ezetimib bei Patienten nach einer Nierentransplantation durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Ezetimib/Simvastatin und Ciclosporin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fibrate: Die gleichzeitige Anwendung von Fenofibrat oder Gemfibrozil erhöhte die Konzentration von Gesamt-Ezetimib auf das ca. 1,5- bzw. 1,7-Fache. Auch wenn diesen Erhöhungen keine klinische Bedeutung beigemessen wird, ist die gleichzeitige Gabe von Ezetimib/Simvastatin mit Gemfibrozil kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ebenfalls wird die gleichzeitige Gabe mit anderen Fibraten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Simvastatin
Simvastatin ist ein Substrat von Cytochrom P450 3A4. Potente Inhibitoren von Cytochrom P450 3A4 erhöhen das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse durch die Erhöhung der Konzentration der inhibitorischen Aktivität der HMG-CoA-Reduktase im Plasma während der Therapie mit Simvastatin. Zu diesen Inhibitoren zählen Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten. Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol führte zu einer mehr als zehnfachen Erhöhung der Exposition mit

Simvastatinsäure (aktiver Betahydroxysäure-Metabolit). Telithromycin führte zu einer elffachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure.

Eine gleichzeitige Anwendung mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimitteln, die Cobicistat enthalten, sowie Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls eine Behandlung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC mindestens um ca. das 5-Fache erhöhen) unabdingbar ist, muss die Therapie mit Ezetimib/Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden (und die Anwendung eines alternativen Statins in Erwägung gezogen werden). Vorsicht ist angebracht, wenn Ezetimib/Simvastatin mit bestimmten anderen weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil oder Diltiazem (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Ticagrelor: Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Simvastatin erhöhte die Cmax von Simvastatin um 81 % und die AUC um 56 % sowie die Cmax der Simvastatinsäure um 64 % und die AUC um 52 % mit einigen einzelnen Erhöhungen um das 2- bis 3-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Simvastatin Dosen über 40 mg pro Tag kann unerwünschte Reaktionen von Simvastatin hervorrufen und sollte gegen den potentiellen Nutzen abgewogen werden. Simvastatin hatte keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Ticagrelor. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Simvastatin Dosen über 40 mg wird nicht empfohlen.

Fluconazol: Bei der kombinierten Anwendung von Simvastatin und Fluconazol wurden seltene Fälle von Rhabdomyolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin: Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse wird durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin mit Ezetimib/Simvastatin erhöht. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Obwohl der Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, wurde gezeigt, dass Ciclosporin die AUC von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vergrößert. Die Vergrößerung der AUC der Simvastatinsäure ist vermutlich teilweise auf eine Hemmung von CYP3A4 und/oder von OATP1B1 zurückzuführen.

Danazol: Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse ist durch die gleichzeitige Anwendung von Danazol mit Ezetimib/Simvastatin erhöht. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Danazol kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Gemfibrozil: Gemfibrozil erhöht die AUC der Simvastatinsäure um das 1,9-Fache, möglicherweise aufgrund einer Hemmung des Glukuronidierungsweges und/oder von OATP1B1 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die gleichzeitige Gabe von Gemfibrozil ist kontraindiziert.

Fusidinsäure: Das Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, kann bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Der dieser Wechselwirkung zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beides) ist derzeit noch nicht geklärt. Bei Patienten, die diese Kombination erhielten, wurde über das Auftreten einer Rhabdomyolyse berichtet (darunter einige mit Todesfolge). Die gleichzeitige Gabe dieser Kombination kann zu erhöhten Plasmaspiegeln beider Substanzen führen.
Sofern eine systemische Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, ist die Behandlung mit Ezetimib/Simva-AbZ während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. **Siehe auch Abschnitt 4.4.**

Amiodaron: Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Therapie mit Amiodaron und Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer klinischen Studie wurde bei 6 % der Patienten, die 80 mg Simvastatin und Amiodaron einnahmen, über eine Myopathie berichtet. Die Dosis von Ezetimib/Simvastatin sollte daher 10 mg/20 mg pro Tag bei Kombination mit Amiodaron nicht überschreiten.

Calciumkanalblocker

- *Verapamil:* Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil und 40 mg oder 80 mg Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie führte eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Verapamil zu einer 2,3-fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Ezetimib/Simvastatin sollte daher 10 mg/20 mg pro Tag bei Kombination mit Verapamil nicht überschreiten.
- *Diltiazem:* Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem und 80 mg Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Diltiazem zu einer 2,7-fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure, was vermutlich auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Ezetimib/Simvastatin sollte daher 10 mg/20 mg pro Tag bei Kombination mit Diltiazem nicht überschreiten.
- *Amlodipin:* Für Patienten unter Amlodipin, die gleichzeitig Simvastatin erhalten, besteht ein erhöhtes Myopathierisiko. In einer pharmakokinetischen Studie führte eine gleichzeitige Anwendung mit Amlodipin zu einer ca. 1,6-fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure. Die Dosis von Ezetimib/Simvastatin sollte daher 10 mg/20 mg pro Tag bei Kombination mit Amlodipin nicht überschreiten.

Lomitapid: Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse kann durch die gemeinsame Anwendung von Lomitapid und Simvastatin erhöht sein (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deshalb darf bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) unter Lomitapid die Dosis von Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg nicht überschritten werden.

Moderate CYP3A4-Inhibitoren: Bei Patienten, die gleichzeitig mit Ezetimib/Simvastatin (vor allem in höheren Dosen) andere Arzneimittel einnehmen, die bei therapeutischer Dosierung moderate CYP3A4-Inhibitoren sind, könnten ein erhöhtes Myopathierisiko haben (siehe Abschnitt 4.4).

Inhibitoren des OATP1B1-Transporterproteins: Simvastatinsäure ist ein Substrat für das OATP1B1-Transporterprotein. Die gemeinsame Anwendung von Arzneimitteln, die Inhibitoren des OATP1B1-Transporterproteins sind, kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von Simvastatinsäure führen, und damit zu einer Erhöhung des Myopathierisikos (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

BCRP (Brustkrebs-Resistenz Protein – „Breast Cancer Resistent Protein“)-Inhibitoren: Die gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln aus der Klasse der BCRP-Inhibitoren, einschließlich Arzneimittel, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin und somit zu einem erhöhten Myopathierisiko führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Grapefruitsaft: Grapefruitsaft hemmt Cytochrom P450 3A4. Der Genuss großer Mengen Grapefruitsaft (über 1 Liter pro Tag) bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin führte zu einer 7-fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure. Der Genuss von 240 ml Grapefruitsaft am Morgen und die Einnahme von Simvastatin am Abend führte ebenso zu einer 1,9-fachen Erhöhung. Der Genuss von Grapefruitsaft sollte deshalb während der Therapie mit Ezetimib/Simvastatin vermieden werden.

Colchicin: Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde über Myopathie und Rhabdomyolyse unter gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und Simvastatin berichtet. Eine engmaschige klinische Überwachung betroffener Patienten, die diese Kombination einnehmen, wird angeraten.

Rifampicin: Da Rifampicin ein starker CYP3A4-Induktor ist, kann es bei Patienten unter Dauertherapie mit Rifampicin (z. B. bei Behandlung einer Tuberkulose) zu einer Verringerung der Wirksamkeit von Simvastatin kommen. In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden war unter gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) für Simvastatinsäure um 93 % erniedrigt.

Niacin: Es wurden Fälle von Myopathie/Rhabdomyolyse unter Simvastatin in Kombination mit lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Daptomycin: Das Risiko einer Myopathie und/oder Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger Gabe von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (z. B. Simvastatin und Ezetimib/Simvastatin) und Daptomycin erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungen von Ezetimib/Simvastatin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

Antikoagulantien: 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 Warfarin oder Fluindion berichtet, die zusätzlich Ezetimib erhielten. Bei Zugabe von Ezetimib/Simvastatin zu Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion ist die INR entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Simvastatin: Simvastatin übt keine inhibitorische Wirkung auf Cytochrom P450 3A4 aus. Daher wird auch keine Wirkung von Simvastatin auf die Plasmakonzentrationen von über CYP3A4 metabolisierten Substanzen erwartet.

Orale Antikoagulantien: In zwei klinischen Studien, von denen die eine mit gesunden Probanden, die andere mit Patienten mit Hypercholesterinämie durchgeführt wurde, führte Simvastatin 20-40 mg/Tag zu einer moderaten Wirkungsverstärkung von Antikoagulantien vom Typ der Cumarin-Derivate. Die Prothrombinzeit, angegeben in der „International Normalized Ratio“ (INR), erhöhte sich bei den Probanden von 1,7 auf 1,8 und bei den Patienten von 2,6 auf 3,4. Es wurden sehr seltene Fälle von Erhöhungen der INR berichtet. Daher sollte bei Patienten, die Cumarin-Derivate einnehmen, die Prothrombinzeit vor Beginn einer Therapie mit Ezetimib/Simvastatin und danach zu Beginn der Therapie in häufigen Abständen bestimmt werden, um signifikante Veränderungen der Prothrombinzeit zu verhindern. Nach Stabilisierung der Werte wird die Bestimmung der Prothrombinzeit anschließend in den Zeitabständen empfohlen, wie sie für Patienten unter der Therapie mit Cumarin-Derivaten üblich sind. Wird die Dosis von Ezetimib/Simvastatin geändert oder Ezetimib/Simvastatin abgesetzt, sollte dieselbe Vorgehensweise eingehalten werden. Die Therapie mit Simvastatin wurde nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit bei Patienten die keine Antikoagulatien einnahmen, in Zusammenhang gebracht.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Da Atherosklerose eine chronische Erkrankung ist, sollte eine Unterbrechung der lipidsenkenden Therapie während einer Schwangerschaft normalerweise kaum Einfluss auf das mit einer primären Hypercholesterinämie verbundene Langzeitrisiko haben.

Ezetimib/Simvastatin
Ezetimib/Simvastatin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Zur Anwendung von Ezetimib/Simvastatin während einer Schwangerschaft liegen keine klinischen Daten vor. Tierstudien zur Kombinationstherapie haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Simvastatin
Die Sicherheit von Simvastatin bei schwangeren Frauen wurde nicht untersucht. Mit Simvastatin wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit schwangeren Frauen durchgeführt. Es liegen seltene Berichte über kongenitale Anomalien nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vor. Eine Analyse bisheriger Erfahrungen mit ca. 200 Frauen, die versehentlich Simvastatin oder einen strukturverwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im ersten Trimenon der Schwangerschaft eingenommen hatten, zeigte kein gegenüber der Gesamtpopulation erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien. Diese Fallzahl war statistisch ausreichend, um eine Risikoerhöhung um das 2,5-Fache oder mehr im Vergleich zu der für eine Gesamtpopulation erwarteten Häufigkeit ausschließen zu können.

Obwohl es keine Anzeichen dafür gibt, dass die Inzidenz kongenitaler Anomalien bei Kindern, deren Mütter Simvastatin oder einen anderen eng verwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor eingenommen hatten, von der in der Gesamtpopulation beobachteten abweicht, kann eine Behandlung der Mutter mit Simvastatin beim Fetus die Spiegel der Mevalonsäure senken, welche als Vorstufe der Cholesterinsynthese eine Rolle spielt. Ezetimib/Simvastatin darf daher nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten, schwanger zu sein. Die Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin muss unterbrochen werden, bis die Schwangerschaft beendet oder definitiv ausgeschlossen ist (siehe Abschnitt 4.3).

Ezetimib
Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ezetimib während einer Schwangerschaft vor.

Stillzeit
Ezetimib/Simvastatin ist während der Stillzeit kontraindiziert. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Ezetimib in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob die Wirkstoffe von Ezetimib/Simvastatin in die menschliche Muttermilch übergehen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Ezetimib
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 weiblichen oder männlichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

Simvastatin
Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zu den Auswirkungen von Simvastatin auf die menschliche Fertilität vor. Simvastatin zeigte keine Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen und 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. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass über Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Ezetimib/Simvastatin (oder der Koadministration von Ezetimib und Simvastatin, äquivalent mit der Einnahme von Ezetimib/Simvastatin) wurde an ca. 12.000 Patienten in klinischen Studien untersucht.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Ezetimib/Simvastatin bei Patienten unter Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin (n=2.404) häufiger als unter Placebo (n=1.340) beobachtet, in klinischen Studien mit Ezetimib oder Simvastatin bei Patienten unter Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin (n = 9.595) häufiger als unter Statinen allein (n = 8.883) beobachtet und/oder nach Markteinführung unter Ezetimib/Simvastatin oder Ezetimib oder Simvastatin berichtet. Diese Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: 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) einschließlich gemeldeter Einzelfälle und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse Häufigkeit	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt:	Thrombozytopenie, Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten:	Anaphylaxie
Nicht bekannt:	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Nicht bekannt:	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich:	Schlafstörungen, Schlaflosigkeit
Nicht bekannt:	Depression
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich:	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien
Nicht bekannt:	periphere Neuropathie, Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Myasthenia gravis
Augenerkrankungen	
Selten:	Verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung
Nicht bekannt:	Okuläre Myasthenie
Gefäßerkrankungen	
Nicht bekannt:	Hitzewallungen, Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Nicht bekannt:	Husten, Dyspnoe, interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich:	Abdominalschmerzen, Abdominalbeschwerden, Oberbauchschmerzen, Dyspepsie, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen, geblähtes Abdomen, Diarrhö, Mundtrockenheit, gastroösophageale Refluxkrankheit
Nicht bekannt:	Obstipation, Pankreatitis, Gastritis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt:	Hepatitis/Ikterus, Leberversagen mit teils tödlichem Ausgang, Cholelithiasis, Cholezystitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich:	Pruritus, Ausschlag, Urtikaria
Sehr selten:	lichenoide Arzneimittelexantheme
Nicht bekannt:	Alopezie, Erythema multiforme, Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig:	Myalgie
Gelegentlich:	Arthralgie, Muskelspasmen, Muskelschwäche, muskuloskelettale Beschwerden, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen
Sehr selten:	Muskelriss

Nicht bekannt:	Muskelkrämpfe, Myopathie* (einschl.Myositis), Rhabdomyolyse mit akutem oder ohne akutes Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4), Tendinopathie, gelegentlich bis hin zur Sehnenruptur, immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM)**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr selten:	Gynäkomastie
Nicht bekannt:	erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich:	Asthenie, Brustkorbschmerzen, Ermüdung, Unwohlsein, peripheres Ödem
Nicht bekannt:	Schmerzen
Untersuchungen	
Häufig:	ALT und/oder AST erhöht, Kreatinkinase (CK) im Blut erhöht
Gelegentlich:	Bilirubin im Blut erhöht, Harnsäure im Blut erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, INR erhöht, Protein im Urin nachweisbar, Gewicht erniedrigt
Nicht bekannt:	Alkalische Phosphatase erhöht, Leberfunktionstest anomal

* Myopathie trat in einer klinischen Studie häufig bei Patienten unter 80 mg Simvastatin pro Tag auf (1,0 %), im Vergleich zu Patienten unter 20 mg Simvastatin pro Tag (0,02 %) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
** In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine autoimmunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen. Muskelbiopsien zeigen eine nekrotisierende Myopathie ohne signifikante Entzündungen. Eine Besserung zeigt sich unter Anwendung von Immunsuppressiva (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
In einer Studie mit heranwachsenden Patienten (10 bis 17 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) (n = 248) wurden Erhöhungen von ALT und/oder AST (≥ dem 3-fachen des oberen Normwertes in Folge) bei 3 % der Patienten (4 Patienten) unter Ezetimib/Simvastatin beobachtet, im Vergleich zu 2 % (2 Patienten) unter Simvastatin-Monotherapie; für CPK-Erhöhungen (≥ dem 10-fachen des oberen Normwertes) lagen diese Werte bei 2 % (2 Patienten) bzw. bei 0 %. Es wurden keine Fälle von Myopathie berichtet.

Diese Studie war 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 der Serumkreatinkinase (CK) um das ≥ 10-Fache des oberen Normwertes [ULN] oder zwei aufeinanderfolgenden Erhöhungen der Serumkreatinkinase (CK) um das ≥ 5- bis < 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 der Serumkreatinkinase (CK) um das ≥ 10-Fache des oberen Normwertes [ULN] mit Nachweis einer Nierenschädigung oder zwei aufeinanderfolgenden Erhöhungen der Serumkreatinkinase (CK) um das ≥ 5- bis < 10-Fache des oberen Normwertes [ULN] mit Nachweis einer Nierenschädigung oder einer

Serumkreatinkinase (CK) von ≥ 10.000 IE/l ohne Nachweis einer Nierenschädigung. Die Inzidenz einer konsekutiven Erhöhung der Transaminasenwerte (≥ dem 3-fachen des oberen Normwertes) 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 % in beiden Behandlungsgruppen. Krebserkrankungen (definiert als jegliche neu diagnostizierte maligne Erkrankung) wurden im Verlauf der Studie bei 9,4 % bzw. 9,5 % der Patienten diagnostiziert.

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung
In der SHARP-Studie („Study of Heart and Renal Protection“) (siehe Abschnitt 5.1), in der mehr als 9.000 Patienten mit Ezetimib/Simvastatin 10 mg/20 mg einmal täglich (n = 4.650) oder Placebo (n = 4.620) behandelt wurden, ergaben sich bei einer medianen Verlaufsbeobachtung von 4,9 Jahren vergleichbare Sicherheitsprofile zwischen beiden Patientengruppen. In dieser Studie wurden lediglich schwerwiegende Nebenwirkungen und Behandlungsabbrüche als Folge jeglicher Nebenwirkungen erfasst. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen waren vergleichbar (10,4 % der Patienten unter Ezetimib/Simvastatin und 9,8 % der Patienten unter Placebo). Die Inzidenz für Myopathie/Rhabdomyolyse betrug bei den mit Ezetimib/Simvastatin behandelten Patienten 0,2 % und 0,1 %in der Placebo-Gruppe. Eine konsekutive Erhöhung der Transaminasenwerte (> dem 3-fachen des oberen Normwertes) wurde bei 0,7 % der Patienten unter Ezetimib/Simvastatin und bei 0,6 % der Patienten in der Placebo-Gruppe festgestellt (siehe Abschnitt 4.4). Im Rahmen dieser Studie wurde keine statistisch signifikante Erhöhung der Inzidenz von vorab definierten Nebenwirkungen festgestellt, einschließlich Krebserkrankungen (9,4 % unter Ezetimib/Simvastatin, 9,5 % unter Placebo), Hepatitis, Cholezystektomie oder Komplikationen mit Gallensteinen oder Pankreatitis.

Laborwerte
In Koadministrationsstudien betrug die Inzidenz klinisch bedeutender Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT und/oder AST ≥ dem Dreifachen des oberen Normwertes in Folge) 1,7 % unter Ezetimib/Simvastatin. Diese Erhöhungen waren im Allgemeinen asymptomatisch, standen nicht im Zusammenhang mit einer Cholestase und kehrten nach Absetzen der Therapie oder bei Fortsetzung der Behandlung auf den Ausgangswert zurück (siehe Abschnitt 4.4).

Klinisch bedeutende Erhöhungen der CK (≥ dem Zehnfachen des oberen Normwertes) wurden bei 0,2 % der mit Ezetimib/Simvastatin behandelten Patienten beobachtet.

Erfahrungen nach Markteinführung
Selten wurde über ein offensichtliches Hypersensitivitätssyndrom berichtet, das mit einigen der folgenden Symptome einherging: angioneurotisches Ödem, Lupus-ähnliches Syndrom, Polymyalgia rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, Arthritis und Arthralgie, Urtikaria, , Fieber, Hitzewallungen (Flushing), Dyspnoe und allgemeines Krankheitsgefühl.

Erhöhungen des HbA1c-Werts und des Nüchternglucosespiegels wurden im Zusammenhang mit Statinen einschließlich Simvastatin beschrieben.

Selten wurde nach Markteinführung im Zusammenhang mit der Einnahme von Statinen einschließlich Simvastatin über kognitive Beeinträchtigungen (z. B. Gedächtnisverlust, Vergesslichkeit, Amnesie, Gedächtnisstörungen, Verwirrung) berichtet. Diese sind im Allgemeinen nicht schwerwiegend und nach Absetzen der Statine reversibel, mit unterschiedlichen Zeitspannen bis zum Auftreten (von 1 Tag bis zu Jahren) und Abklingen (3 Wochen im Median) der Symptome.

Folgende Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:
- Schlafstörungen, einschließlich Albträume
- Störungen der Sexualfunktion
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig vom Vorhandensein oder Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte,

bestehende Hypertonie).

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

4.9 Überdosierung

Kombination von Ezetimib und Simvastatin
Im Fall einer Überdosierung sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Eine Koadministration von Ezetimib (1.000 mg/kg) und Simvastatin (1.000 mg/kg) wurde von Mäusen und Ratten in Studien zur oralen akuten Toxizität gut vertragen. Bei diesen Tieren wurden keine klinischen Anzeichen einer toxischen Wirkung beobachtet. Die geschätzte orale LD_{50} lag für beide Spezies über 1.000 mg/kg Ezetimib sowie über 1.000 mg/kg Simvastatin.

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

Simvastatin
Einige Fälle von Überdosierung wurden berichtet. Die höchste eingenommene Dosis betrug 3,6 g Simvastatin. Bei keinem der Patienten kam es zu Folgeerscheinungen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10BA02

Ezetimib/Simvastatin ist ein lipidsenkendes Präparat, das selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmt und die endogene Cholesterinsynthese reduziert.

Wirkmechanismus

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

Ezetimib
Ezetimib hemmt die intestinale Cholesterinresorption. Ezetimib ist nach oraler Einnahme wirksam; seine Wirkungsweise unterscheidet sich von der anderer Klassen von cholesterinsenkenden Stoffen

(z. B. Statine, Anionenaustauscher [Harze], Fibrinsäurederivate und Phytosterine). Das molekulare Ziel von Ezetimib ist der Steroltransporter, das Niemann-Pick C1-like-1-Protein (NPC1L1), der für die intestinale Aufnahme von Cholesterin und Phytosterinen verantwortlich ist.

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

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

Simvastatin
Nach oraler Aufnahme wird Simvastatin, ein inaktives Lacton, in der Leber zur entsprechenden aktiven Betahydroxysäure hydrolysiert. Diese ist ein starker Inhibitor der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert die Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonat, einen frühen und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Biosynthese des Cholesterins.

Simvastatin senkt erwiesenermaßen normale und erhöhte Werte von LDL-Cholesterin. LDL entsteht aus VLDL und wird überwiegend über spezifische LDL-Rezeptoren abgebaut. Der LDL-senkende Wirkmechanismus von Simvastatin beruht wahrscheinlich sowohl auf der Abnahme der Konzentration von VLDL-Cholesterin als auch auf einer Induktion von LDL-Rezeptoren und somit auf einer verminderten Produktion als auch auf einem verstärkten Abbau von LDL-Cholesterin. Die Konzentration von Apolipoprotein B nimmt bei der Behandlung mit Simvastatin ebenfalls deutlich ab. Simvastatin bewirkt außerdem einen moderaten Anstieg des HDL-Cholesterins sowie eine Abnahme der Triglyzeride im Plasma. Insgesamt resultiert aus diesen Veränderungen eine Abnahme der Verhältnisse von Gesamt- zu HDL-Cholesterin und LDL- zu HDL-Cholesterin.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In kontrollierten klinischen Studien führte Ezetimib/Simvastatin zu einer signifikanten Reduktion der Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, Triglyzeriden und non-HDL-Cholesterin und einer Erhöhung von HDL-Cholesterin bei Patienten mit Hypercholesterinämie.

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse
Für Ezetimib/Simvastatin konnte bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte eine Verringerung von schweren (major) kardiovaskulären Ereignissen nachgewiesen werden.

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/l) und Patienten, die bereits mit einer lipidsenkenden Therapie vorbehandelt waren, ≤ 100 mg/dl (≤ 2,6 mmol/l). 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 6,0 Jahre nachbeobachtet.

Die Patienten waren im Mittel 63,6 Jahre alt, 76 % waren Männer, 84 % waren kaukasischer Herkunft

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

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 2). 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

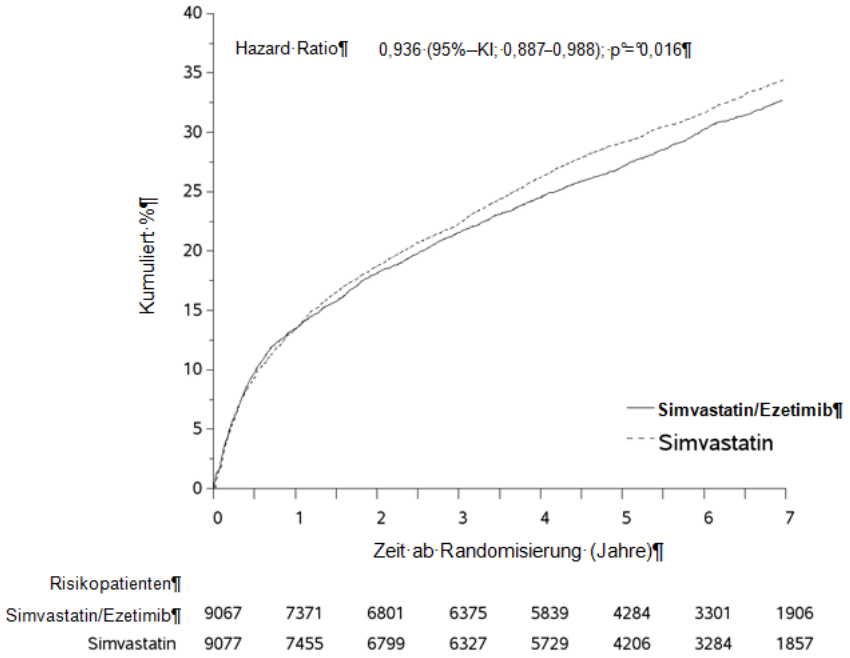


Tabelle 2:
Schwere (major) kardiovaskuläre Ereignisse nach Behandlungsgruppe bei allen randomisierten Patienten der IMPROVE IT-Studie

Endpunkt	**Ezetimib/ Simvastatin 10 mg/40 mg[a] (n = 9.067)**		**Simvastatin 40 mg[b] (n = 9.077)**		**Hazard Ratio (95%-KI)**	**p-Wert**
	n	KM %[c]	n	KM %[c]		
Primärer kombinierter Wirksamkeitsendpunkt						
(Kardiovaskulärer Tod, schwere koronare Ereignisse 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 koronare Ereignisse, nicht-tödlicher Schlaganfall, Tod (Gesamtmortalität)	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 Ereignisses zu irgendeinem Zeitpunkt)						
Kardiovaskulärer Tod	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Schweres koronares Ereignis:						
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
Gesamtheit der Myokardinfarkte (tödlich und nicht-tödlich)	977	13,13 %	1.118	14,82 %	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Gesamtheit der Schlaganfälle (tödlich und nicht-tödlich)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
Nicht-hämorrhagischer Schlaganfall[d]	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
Gesamtmortalität	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

Primäre Hypercholesterinämie
In einer doppelblinden, placebokontrollierten achtwöchigen Studie wurden 240 Patienten mit Hypercholesterinämie untersucht. Diese Patienten wurden bereits mit Simvastatin in Monotherapie 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 Placebo zusätzlich zu ihrer laufenden Statin-Therapie. Von den Patienten, deren Ausgangswert für LDL-Cholesterin bei Studienbeginn den Zielwert unter Simvastatin-Therapie nicht erreicht hatte (etwa 80 %), erreichten bei Studienende unter Ezetimib mit Simvastatin signifikant mehr Patienten den LDL-Cholesterin-Zielwert (76 %) im Vergleich zu den Patienten unter Placebo mit Simvastatin (21,5 %).

Die Unterschiede in den entsprechenden Senkungen des LDL--Cholesterins waren signifikant (27 % vs. 3 %). Außerdem senkte Ezetimib zusätzlich zu einer laufenden Statin-Therapie im Vergleich zu Placebo signifikant die Werte von Gesamtcholesterin, Apolipoprotein B und Triglyzeriden.

In eine multizentrische, doppelblinde, 24-wöchige Studie wurden 214 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen; sie wurden mindestens 3 Monate mit Thiazolidindionen (Rosiglitazon oder Pioglitazon) und mindestens 6 Wochen mit 20 mg Simvastatin behandelt, und ihr LDL-Cholesterinwert lag im Mittel bei 2,4 mmol/l (93 mg/dl). Sie wurden randomisiert und erhielten entweder 40 mg Simvastatin oder die Wirkstoffkombination, die Ezetimib/Simvastatin 10 mg/20 mg entspricht. Ezetimib/Simvastatin 10 mg/20 mg war signifikant wirksamer als die Verdopplung der Simvastatindosis auf 40 mg bei der weiteren Senkung der Werte von LDL-Cholesterin (-21 % vs. 0 %), Gesamtcholesterin (-14 % vs. -1 %), Apolipoprotein B (-14 % vs. -2 %) und non-HDL-Cholesterin (-20 % vs. -2 %) über die bereits mit 20 mg Simvastatin erreichten Senkungen hinaus. Die Ergebnisse hinsichtlich der Werte von HDL-Cholesterin und Triglyzeriden unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse wurden nicht durch die Wahl des Thiazolidindions beeinflusst.

Die Wirksamkeit der verschiedenen Stärken von Ezetimib/Simvastatin (10 mg/10 mg bis 10 mg/80 mg pro Tag) wurde in einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten, zwölfwöchigen Studie untersucht, die alle verfügbaren Dosierungen von Ezetimib/Simvastatin und alle relevanten Dosierungen von Simvastatin umfasste. Ein Vergleich der Patienten unter allen Dosen von Ezetimib/Simvastatin mit denen unter allen Dosen von Simvastatin zeigte, dass Ezetimib/Simvastatin signifikant stärker die Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeriden (siehe Tabelle 3) sowie von Apolipoprotein B (-42 % vs. -29 %), non-HDL-Cholesterin (-49 % vs. -34 %) und C-reaktivem Protein (-33 % vs. -9 %) senkte. Die Wirkungen von Ezetimib/Simvastatin auf die Werte von HDL-Cholesterin waren den unter Simvastatin beobachteten Werten ähnlich. Eine weitere Analyse zeigte, dass Ezetimib/Simvastatin die Werte von HDL-Cholesterin im Vergleich zu Placebo signifikant erhöhte.

Tabelle 3

Ansprechen auf Ezetimib/Simvastatin bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (mittlere[a] Veränderung in % zum Ausgangswert [unbehandelt][b])

Therapie (Tagesdosis)	N	Gesamt-cholesterin	LDL-Cholesterin	HDL-Cholesterin	Triglyzeride[a]
Gepoolte Daten (alle Dosen von Ezetimib und Simvastatin)[c]	353	-38	-53	+8	-28
Gepoolte Daten (alle Dosen von Simvastatin)[c]	349	-26	-38	+8	-15
Ezetimib 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2
Ezetimib/Simvastatin pro Dosis					
10/10	87	-32	-46	+9	-21
10/20	86	-37	-51	+8	-31
10/40	89	-39	-55	+9	-32
10/80	91	-43	-61	+6	-28
Simvastatin pro Dosis					
10 mg	81	-21	-31	+5	-4
20 mg	90	-24	-35	+6	-14
40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-26

[a] Für Triglyzeride mediane Veränderung vom Ausgangswert in %
[b] Ausgangswert – keine Behandlung mit einem lipidsenkenden Arzneimittel
[c] Gepoolte Dosen von Ezetimib/Simvastatin (10/10 bis 10/80) senkten im Vergleich zu Simvastatin signifikant Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeriden und erhöhten im Vergleich zu Placebo signifikant die Werte von HDL-Cholesterin.

In einer Studie mit ähnlichem Design waren die Ergebnisse für alle Lipidparameter im Allgemeinen übereinstimmend. In einer gepoolten Analyse beider Studien war bei Patienten mit Triglyzeridwerten über oder unter 200 mg/dl das Ansprechen hinsichtlich der Lipidwerte auf Ezetimib/Simvastatin vergleichbar.

In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten klinischen Studie (ENHANCE) erhielten 720 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) 2 Jahre lang randomisiert entweder 10 mg Ezetimib in Kombination mit 80 mg Simvastatin (n = 357) oder 80 mg Simvastatin (n = 363). Das primäre Ziel der Studie war, die Wirkung der Ezetimib/Simvastatin-Kombinationstherapie im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie auf die Dicke der Intima media (intima-media thickness [IMT]) der *A. carotis* 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 den beiden Behandlungsgruppen. 10 mg Ezetimib in Kombination mit 80 mg Simvastatin begrenzte während der 2-jährigen Studiendauer die IMT-Verdickung auf 0,0111 mm zu, mit Simvastatin 80 mg allein auf 0,0058 mm (der mittlere 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, Apolipoprotein B und Triglyzeriden 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.

Ezetimib/Simvastatin enthält Simvastatin. In zwei groß angelegten placebokontrollierten klinischen Studien, der Scandinavian Simvastatin Survival Study (20 mg-40 mg; n = 4.444 Patienten) und der Heart Protection Study (40 mg; n = 20.536 Patienten), wurden die Wirkungen einer Simvastatin-Therapie bei für koronare Ereignisse hochgefährdeten Patienten untersucht. Die Patienten litten entweder an einer KHK, Diabetes, peripheren Gefäßerkrankungen oder hatten bereits einen Schlaganfall oder ein anderes zerebrovaskuläres Ereignis in der Krankengeschichte. Simvastatin führt nachweislich zu einer Reduktion des Gesamtmortalitätsrisikos aufgrund der Reduktion KHK-bedingter Todesfälle, des Risikos nicht-letaler Myokardinfarkte und Schlaganfälle sowie der Notwendigkeit koronarer und nicht-koronarer revaskularisierender Eingriffe.

Die SEARCH-Studie (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) verglich die Wirkung der Behandlung mit 80 mg Simvastatin mit der mit 20 mg Simvastatin (mediane Nachbeobachtung von 6,7 Jahren) auf schwere vaskuläre Ereignisse (MVE, major vascular events, definiert als KHK mit Todesfolge, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, koronare Revaskularisierungseingriffe, nicht-tödlicher Schlaganfall oder Schlaganfall mit Todesfolge, periphere Revaskularisierungseingriffe) bei 12.064 Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Krankengeschichte. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Inzidenz dieser Ereignisse: 20 mg Simvastatin (n = 1.553; 25,7 %) vs. 80 mg Simvastatin (n = 1.477; 24,5 %); RR 0,94, 95-%-KI: 0,88 bis 1,01. Der absolute Unterschied der LDL-Cholesterinwerte zwischen beiden Gruppen betrug im Verlauf der Studie 0,35 ± 0,01 mmol/l. Das Sicherheitsprofil war ebenfalls bei beiden Behandlungsgruppen ähnlich, mit der Ausnahme der Myopathiehäufigkeit, die bei Patienten unter 80 mg Simvastatin ca. 1,0 % und im Vergleich dazu bei Patienten unter 20 mg Simvastatin 0,02 % betrug. Etwa die Hälfte dieser Myopathiefälle ereignete sich im ersten Jahr der Behandlung. Die Myopathiehäufigkeit in den folgenden Jahren lag bei jeweils ca. 0,1 %.

Kinder und Jugendliche
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 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 %), Apolipoprotein B (39 % vs. 27 %) und non-HDL-Cholesterin (47 % vs. 33 %) als Simvastatin (alle Dosen) allein. Die Ergebnisse der Triglyzeridwerte (-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 erreichten als jene Patienten unter 40 mg Simvastatin (25 %). Nach 53 Wochen, am Ende der offenen Studienverlängerung, blieben die Wirkungen auf die Lipidwerte konstant.

Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib in Kombination mit Simvastatin in Dosen über 40 mg pro Tag wurden bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 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.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ezetimib/Simvastatin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen im

Anwendungsgebiet Hypercholesterinämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
In einer doppelblinden, randomisierten, zwölfwöchigen Studie wurden Patienten mit klinischer und/oder genotypischer Diagnose einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie untersucht. Daten einer Subgruppe mit Patienten (n = 14), die zu Studienbeginn 40 mg Simvastatin erhielten, wurden analysiert. Eine Dosiserhöhung von 40 mg auf 80 mg Simvastatin (n = 5) führte zu einer Senkung des LDL-Cholesterinwerts um 13 % im Vergleich zum Ausgangswert unter 40 mg Simvastatin. Eine Koadministration von Ezetimib und Simvastatin entsprechend Ezetimib/Simvastatin (10 mg/40 mg und 10 mg/80 mg gepoolt, n = 9) führte zu einer Senkung des LDL-Cholesterinwerts um 23 % im Vergleich zum Ausgangswert unter 40 mg Simvastatin. Bei jenen Patienten führte die Koadministration von Ezetimib und Simvastatin entsprechend Ezetimib/Simvastatin (10 mg/80 mg, n = 5) zu einer Senkung des LDL-Cholesterinwerts um 29 % im Vergleich zum Ausgangswert unter 40 mg Simvastatin.

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 Nierenerkrankung, wobei ein Drittel der Patienten bereits zu Studienbeginn dialysepflichtig war. Insgesamt wurden 4.650 Patienten der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe mit 10 mg/20 mg und 4.620 Patienten der Placebo-Gruppe zugewiesen und über einen medianen Zeitraum von 4,9 Jahren beobachtet. Die Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt, 63 % waren Männer, 72 % waren kaukasischer Abstammung, 23 % waren Diabetiker. Die nicht-dialysepflichtigen Patienten hatten eine mittlere geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von 26,5 ml/min/1,73 m². Es gab keine Einschlusskriterien hinsichtlich der Lipidparameter. Zu Studienbeginn betrug die mittlere LDL-Cholesterin-Konzentration 108 mg/dl. Einschließlich der Patienten, die keine Studienmedikation mehr einnahmen, betrug nach einem Jahr Behandlungsdauer die Reduktion des LDL-Cholesterinspiegels relativ zu Placebo 26 % bei alleiniger Gabe von 20 mg Simvastatin und 38 % unter Ezetimib/Simvastatin 10 mg/20 mg.

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

Die primäre Endpunktanalyse zeigte, dass Ezetimib/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 Placebo-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 4 dargestellt. Ezetimib/Simvastatin reduzierte signifikant das Risiko von Schlaganfällen und jeglicher Revaskularisierungen. Bezüglich nicht-tödlichem Myokardinfarkt und Herztod besteht ein nicht signifikanter numerischer Vorteil von Ezetimib/Simvastatin gegenüber Placebo.

Tabelle 4

Schwere (major) vaskuläre Ereignisse bei allen in SHARP[a] randomisierten Patienten aufgeführt nach Behandlungsgruppe

Endpunkt	**Ezetimib/Simvastatin 10 mg/20 mg (n = 4.650)**	**Placebo (n = 4.620)**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**p-Wert**
Schwere (major) vaskuläre Ereignisse (MVE)	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
Alle Schlaganfälle	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
Alle Revaskularisierungen	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Schwere (major) atherosklerotische Ereignisse (MAE)[b]	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

[a] Intention-to-treat-Analyse aller Patienten, welche in der SHARP-Studie in die Behandlungsarme Ezetimib/Simvastatin oder Placebo randomisiert wurden (initial oder nach einem Jahr)
[b] MAE: definiertes Kombinationsereignis einschließlich nicht-tödlichem Myokardinfarkt, koronar bedingtem Tod, nicht-hämorrhagischem Schlaganfall und jeglicher Revaskularisierung

Die mit Ezetimib/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.

Aortenstenose
Die SEAS-Studie (Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis) war eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit einer medianen Dauer von 4,4 Jahren, an der 1.873 Patienten mit asymptomatischer Aortenstenose (AS) – dokumentiert durch mittels Dopplermessungen ermittelte maximale Fließgeschwindigkeit (Peakflow) in der Aorta im Bereich von 2,5 bis 4,0 m/s – teilnahmen. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, für die keine Statinbehandlung zur Reduktion des Risikos einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung als notwendig erachtet wurde. Die Patienten wurden 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder Placebo oder eine Kombination aus 10 mg Ezetimib und 40 mg Simvastatin täglich.

Der primäre Endpunkt war eine Kombination schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (major cardiovascular events [MCE]) und umfasste kardiovaskulären Tod, chirurgischen Ersatz einer Aortenklappe (aortic valve replacement [AVR]), Herzinsuffizienz (congestive heart failure [CHF]) als Folge einer fortschreitenden AS, nicht-tödlichen Myokardinfarkt, Einsetzen eines aorto-koronaren Bypasses (coronary artery bypass grafting [CABG]), perkutane koronare Intervention (percutaneous coronary intervention [PCI]), Krankenhauseinweisung wegen instabiler Angina pectoris und nicht-hämorrhagischen Schlaganfall. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren aus Untergruppen der Kategorien der Ereignisse des primären Endpunkts zusammengesetzt.

Im Vergleich zu Placebo führte die Kombination von Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg nicht zu einer signifikanten Verringerung des Risikos von MCE.

Der primäre Endpunkt trat bei 333 Patienten (35,3 %) in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und bei

355 Patienten (38,2 %) in der Placebo-Gruppe auf (Hazard Ratio in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe, 0,96; 95%-KI; 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 Placebo-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 Placebo-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 vs. 439 in der Placebo-Gruppe). 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), sodass die Beobachtung aus der SEAS-Studie weder durch die SHARP-Studie noch durch die IMPROVE-IT-Studie bestätigt werden konnte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei der gemeinsamen Gabe von Ezetimib und Simvastatin wurde keine signifikante pharmakokinetische Interaktion beobachtet.

Resorption

Ezetimib/Simvastatin
Ezetimib/Simvastatin ist bioäquivalent zur Koadministration von Ezetimib und Simvastatin.

Ezetimib
Nach oraler Gabe wird Ezetimib rasch resorbiert und weitgehend zu einem pharmakologisch aktiven Phenol-Glukuronid (Ezetimib-Glukuronid) konjugiert. Die mittlere Plasmaspitzenkonzentration (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 gleichzeitige Nahrungsaufnahme (Mahlzeiten mit hohem Fettgehalt oder fettfreie Mahlzeiten) hatte keinen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit von Ezetimib, wenn es in der Form von 10-mg-Tabletten angewendet wurde.

Simvastatin
Die Verfügbarkeit der aktiven Betahydroxysäure nach einer oralen Simvastatindosis betrug im systemischen Kreislauf weniger als 5 % der Dosis, was mit dem ausgeprägten First-Pass-Effekt in der Leber übereinstimmt. Im menschlichen Plasma sind der Betahydroxysäure-Metabolit und vier weitere aktive Metaboliten als Hauptmetaboliten von Simvastatin zu finden.

Das Plasmaprofil der aktiven als auch gesamten Inhibitoren wurde im Vergleich zum Nüchternzustand nicht beeinflusst, wenn Simvastatin unmittelbar vor einer Testmahlzeit eingenommen wurde.

Verteilung

Ezetimib
Ezetimib ist beim Menschen zu 99,7 %, Ezetimib-Glukuronid zu 88-92 % an Plasmaproteine gebunden.

Simvastatin
Simvastatin und die Betahydroxysäure sind beim Menschen an Plasmaproteine gebunden (95 %).

Die Ergebnisse pharmakokinetischer Studien bei einmaliger und multipler Gabe von Simvastatin zeigten, dass die wiederholte Verabreichung des Arzneimittels nicht zu einer Akkumulation führt. In allen oben erwähnten pharmakokinetischen Studien traten die maximalen Inhibitorkonzentrationen im Plasma zwischen 1,3 und 2,4 Stunden nach der Einnahme auf.

Biotransformation

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

Simvastatin
Simvastatin, ein inaktives Lacton, wird *in vivo* schnell zur entsprechenden Betahydroxysäure, einem potenten Hemmer der HMG-CoA-Reduktase, hydrolysiert. Die Hydrolyse findet vor allem in der Leber statt; im menschlichen Plasma verläuft sie sehr langsam.

Beim Menschen wird Simvastatin gut resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt in der Leber – abhängig vom Blutfluss in der Leber. Die Leber ist der primäre Wirkort des Arzneimittels mit nachfolgender Ausscheidung von Arzneimitteläquivalenten über die Galle. Daraus resultiert eine niedrige Verfügbarkeit der wirksamen Substanz im systemischen Kreislauf.

Die Halbwertszeit des Betahydroxysäure-Metaboliten beträgt nach intravenöser Injektion durchschnittlich 1,9 Stunden.

Elimination

Ezetimib
Nach oraler Gabe einer radioaktiv markierten Dosis von 20 mg [^{14}C]-Ezetimib an Probanden fanden sich ca. 93 % der gesamten Radioaktivität im Plasma als Gesamt-Ezetimib. Über einen Beobachtungszeitraum von 10 Tagen wurden ca. 78 % der gegebenen radioaktiven Dosis in den Fäzes und 11 % im Urin wiedergefunden. Nach 48 Stunden war keine Radioaktivität mehr im Plasma nachweisbar.

Simvastatin
Simvastatinsäure wird durch den Transporter OATP1B1 aktiv in die Hepatozyten aufgenommen. Simvastatin ist ein Substrat des BCRP-Efflux-Transporters.

Nach oraler Gabe radioaktiv markierten Simvastatins an Probanden wurden innerhalb von 96 Stunden 13 % der Radioaktivität im Urin und 60 % in den Fäzes wiedergefunden. Letztere Menge steht sowohl für resorbierte Anteile, die über die Galle ausgeschieden werden, als auch für nicht resorbierte Substanz. Nur durchschnittlich 0,3 % einer i.v.-Dosis wurden nach intravenöser Injektion des Betahydroxysäure-Metaboliten im Urin als Inhibitoren ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Resorption und Metabolismus von Ezetimib sind bei Kindern und Jugendlichen (10-18 Jahre) ähnlich wie bei Erwachsenen. Die Pharmakokinetik des Gesamt-Ezetimibs bei Jugendlichen und Erwachsenen unterscheidet sich nicht. Pharmakokinetische Daten für Kinder unter 10 Jahren liegen nicht vor.

Klinische Erfahrungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen umfassen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (siehe Abschnitt 4.2).

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 des LDL-Cholesterinwerts und das Sicherheitsprofil sind jedoch bei älteren und jüngeren mit Ezetimib behandelten Probanden vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion
Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score 5 oder 6) war die AUC für Gesamt-Ezetimib ca. 1,7-mal größer als jene für gesunde Probanden. In einer 14-tägigen Studie mit Mehrfachdosierungen (10 mg pro Tag) bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (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 Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da die Folgen einer erhöhten Exposition mit Gesamt-Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score > 9) nicht bekannt sind, wird Ezetimib für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Ezetimib
Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung (n = 8; mittlere Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib im Vergleich zu gesunden Probanden (n = 9) um das ca. 1,5-Fache vergrößert (siehe Abschnitt 4.2).

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

Simvastatin
In einer klinischen Studie zeigte sich bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), dass nach Einmalgabe von einem eng verwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor die Plasmaspiegel der Gesamtinhibitoren etwa zweimal höher waren als bei gesunden Probanden.

Geschlecht
Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei Frauen etwas höher (ca. 20 %) als bei Männern. Unter Therapie mit Ezetimib sind sowohl die Senkung des LDL-Cholesterinwerts als auch das Sicherheitsprofil sind bei Männern und Frauen vergleichbar.

SLCO1B1-Polymorphismus
Träger des c.521T>C-Allels des SLCO1B1-Gens haben eine niedrigere OATP1B1-Aktivität. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit (AUC) des wichtigsten aktiven Metaboliten, Simvastatinsäure, beträgt 120 % bei heterozygoten Trägern (CT) des C-Allels und 221 % bei homozygoten Trägern (CC), bezogen auf die von Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT). Das C-Allel hat eine Häufigkeit von 18 % in der europäischen Bevölkerung. Bei Patienten mit SLCO1B1-Polymorphismus besteht ein Risiko einer verstärkten Exposition gegenüber Simvastatinsäure, was zu einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ezetimib/Simvastatin
In Koadministrationsstudien mit Ezetimib und Simvastatin 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/oder 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. 20-fache AUC-Konzentration für Simvastatin und 1.800-fache AUC-Konzentration für die aktiven Metaboliten). Es fanden sich keine Hinweise auf einen Einfluss der gemeinsamen Gabe von Ezetimib auf das myotoxische Potenzial von Simvastatin beeinflusste.

Bei Hunden wurden unter Koadministration von Ezetimib und Simvastatin einige Auswirkungen auf die Leber bei niedrigen Expositionen (≤ 1-fache AUC beim Menschen) beobachtet. Die Leberenzyme (ALT, AST) stiegen ohne Anzeichen einer Gewebsnekrose deutlich an. Histopathologische Befunde (Gallengangshyperplasie, Pigmentakkumulation, mononukleäre Zellinfiltrate und verkleinerte Hepatozyten, „small hepatocytes“) wurden bei Hunden unter Koadministration von Ezetimib und Simvastatin beobachtet. Diese Veränderungen waren bei einer Behandlungsdauer bis zu 14 Monaten nicht progredient. Nach Absetzen der Behandlung waren die Leberbefunde allgemein reversibel. Diese Ergebnisse stimmten mit den für HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren beschriebenen Befunden überein oder wurden den sehr niedrigen Cholesterinwerten zugeschrieben, die bei den betroffenen Hunden erreicht wurden.

Die gleichzeitige Gabe von Ezetimib und Simvastatin war bei Ratten nicht teratogen. Bei trächtigen Kaninchen wurde eine geringe Anzahl von Skelettmissbildungen (Blockwirbelbildung und verminderte Anzahl an Schwanzwirbeln) beobachtet.

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

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

Langzeitstudien zur Kanzerogenität von Ezetimib verliefen negativ.

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

Simvastatin
Basierend auf konventionellen Tierstudien zu Pharmakodynamik, Toxizität bei wiederholt verabreichten Dosen, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen sich keine Risiken für den Patienten ableiten, die nicht aufgrund des pharmakologischen Mechanismus zu erwarten wären. In den höchsten von Ratte und Kaninchen vertragenen Dosen rief Simvastatin keine fetalen Missbildungen hervor und hatte keine Auswirkungen auf Fertilität, Fortpflanzung oder neonatale Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Citronensäure-Monohydrat
Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.)
Propylgallat (Ph.Eur.)
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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/10 mg Tabletten:

Ezetimib/Simva-AbZ ist abgepackt in OPA/Al/PVC-Aluminiumfolie oder OPA/Al+Dessicant-Aluminiumfolie/PE-Blisterpackungen mit 14, 28, 30, 98 und 100 Tabletten oder 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 98 × 1 und 100 × 1 Tabletten in Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.
Zusätzlich ist Ezetimib/Simva-AbZ in HDPE Flaschen mit 14, 28, 30, 50, 98 und 100 Tabletten abgepackt.

Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/20 mg Tabletten:

Ezetimib/Simva-AbZ ist abgepackt in OPA/Al/PVC-Aluminiumfolie oder OPA/Al+Dessicant-Aluminiumfolie/PE-Blisterpackungen mit 28, 30, 90, 98 und 100 Tabletten oder 28 × 1, 30 × 1, 90 × 1, 98 × 1 und 100 × 1 Tabletten in Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Zusätzlich ist Ezetimib/Simva-AbZ in HDPE-Flaschen mit 28, 30, 50, 90, 98 und 100 Tabletten abgepackt.

Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/40 mg Tabletten:

Ezetimib/Simva-AbZ ist abgepackt in OPA/Al/PVC-Aluminiumfolie oder OPA/Al+Dessicant-Aluminiumfolie/PE-Blisterpackungen mit 28, 30, 90, 98 und 100 Tabletten oder 28 × 1, 30 × 1, 90 × 1, 98 × 1 und 100 × 1 Tabletten in Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Zusätzlich ist Ezetimib/Simva-AbZ in HDPE-Flaschen mit 28, 30, 50, 90, 98 und 100 Tabletten abgepackt.

Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/80 mg Tabletten:

Ezetimib/Simva-AbZ ist abgepackt in OPA/Al/PVC-Aluminiumfolie oder OPA/Al+Dessicant-Aluminiumfolie/PE-Blisterpackungen mit 28, 30, und 100 Tabletten oder 28 × 1, 30 × 1, und 100 × 1 Tabletten in Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Zusätzlich ist Ezetimib/Simva-AbZ in HDPE-Flaschen mit 28, 30, 50 und 100 Tabletten abgepackt.

Die HDPE-Flaschen enthalten eine Kapsel mit einem Trocknungsmittel. Diese Kapsel darf nicht aus der Flasche entnommen werden.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ab**Z**-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/10 mg Tabletten:
95260.00.00
Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/20 mg Tabletten
95261.00.00
Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/40 mg Tabletten
95262.00.00
Ezetimib/Simva-AbZ 10 mg/80 mg Tabletten
95263.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. September 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Oktober 2021

10. STAND DER INFORMATION

März 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig