ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ezetimib Aristo Pharma 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 57 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette
Weiße bis gebrochen weiße, runde Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm und einer Höhe von 3 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Primäre Hypercholesterinämie
Ezetimib Aristo Pharma ist zusammen mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht.

Eine Monotherapie mit Ezetimib Aristo Pharma ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird.

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

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

Homozygote Sitosterinämie (Phytosterinämie)
Ezetimib Aristo Pharma ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Sitosterinämie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Der Patient sollte eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten, die er auch während der Therapie mit Ezetimib Aristo Pharma fortsetzen sollte.

Die Anwendung erfolgt oral. Die empfohlene Dosierung beträgt eine Tablette Ezetimib Aristo Pharma 10 mg pro Tag. Ezetimib Aristo Pharma kann zu jeder Tageszeit unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Wenn Ezetimib Aristo Pharma zusammen mit einem Statin verordnet wird, sollte entweder die angegebene übliche Anfangsdosis des betreffenden Statins oder die bereits angewandte höhere Statindosis fortgeführt werden. Dabei muss die Dosierungsanleitung des entsprechenden Statins beachtet werden.

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

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

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

Kinder und Jugendliche
Die Behandlung ist von einem Spezialisten einzuleiten.

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

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion
Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 5-6) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßiger (Child-Pugh-Score 7-9) oder schwerer (Child-Pugh-Score > 9) Einschränkung der Leberfunktion wird die Behandlung mit Ezetimib Aristo Pharma nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Leberenzyme
In kontrollierten Studien wurden bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit einem Statin erhielten, Erhöhungen der Transaminasen (≥ dem Dreifachen des oberen Normwertes) beobachtet. Wenn Ezetimib zusammen mit einem Statin gegeben wird, sollte die Leberfunktion bei Behandlungsbeginn sowie gemäß den Anweisungen für das betreffende Statin überprüft werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

Skelettmuskulatur
Nach Markteinführung von Ezetimib wurden Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Die meisten Patienten, die eine Rhabdomyolyse entwickelten, nahmen gleichzeitig mit Ezetimib ein Statin ein. Jedoch wurde eine Rhabdomyolyse sehr selten unter Monotherapie mit Ezetimib sowie sehr selten nach Zugabe von Ezetimib zu Arzneimitteln berichtet, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko in Verbindung stehen. Bei Verdacht auf eine Myopathie aufgrund muskulärer Symptomatik oder bei Diagnose einer Myopathie durch Erhöhungen der Kreatin- Phosphokinase (CPK) über dem Zehnfachen des oberen Normwertes sollten Ezetimib und die Begleittherapie mit einem Statin und/oder anderen Arzneimitteln, die ein Rhabdomyolyserisiko beinhalten, sofort abgesetzt werden. Alle Patienten, die auf Ezetimib eingestellt werden, sollten über das Risiko einer Myopathie aufgeklärt und aufgefordert werden, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitzuteilen (siehe Abschnitt 4.8).

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

definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 10-Fache des oberen Normwertes [ULN] mit Nachweis einer Nierenschädigung oder zwei aufeinanderfolgenden Erhöhungen des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 5 - < 10-Fache des oberen Normwertes [ULN] mit Nachweis einer Nierenschädigung oder mit einem Serumkreatinin (CK) von ≥ 10.000 IU/l ohne Nachweis einer Nierenschädigung (siehe Abschnitt 4.8).

In einer klinischen Studie, in der mehr als 9.000 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung randomisiert entweder einmal täglich Ezetimib 10 mg in Kombination mit 20 mg Simvastatin (n = 4.650) oder Plazebo (n = 4.620) (mittlere Verlaufsbeobachtung 4,9 Jahre) erhielten, betrug die Inzidenz für Myopathie/Rhabdomyolyse 0,2 % unter Ezetimib in Kombination mit Simvastatin bzw. 0,1 % unter Plazebo (siehe Abschnitt 4.8).

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

Kinder und Jugendliche
Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib wurden bei Patienten im Alter von 6 bis 10 Jahren mit heterozygoter familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie in einer 12-wöchigen plazebokontrollierten klinischen Studie untersucht. Die Auswirkungen von Ezetimib bei einer Behandlungsdauer von > 12 Wochen wurden in dieser Altersklasse nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2).
Ezetimib wurde bei Patienten unter 6 Jahren nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).
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 als 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 Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren nicht untersucht.

Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib in Kombination mit Simvastatin wurden bei Kindern unter 10 Jahren nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

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

Fibrate
Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ezetimib zusammen mit Fibraten wurden nicht nachgewiesen. Wenn bei einem Patienten unter Ezetimib und Fenofibrat ein Verdacht auf eine Cholelithiasis besteht, sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt und diese Therapie sollte abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

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

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

Sonstiger Bestandteil
Dieses Arzneimittel enthält Lactose (als Monohydrat).
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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.

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

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

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

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

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

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

Die Anwendung von Ezetimib mit anderen Fibraten wurde nicht untersucht.

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

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

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 3,4fach vergrößert (Bereich von 2,3- bis 7,9fach) verglichen mit einer gesunden Kontrollpopulation einer anderen Studie (n = 17) unter Ezetimib allein. In

einer weiteren Studie wies ein Patient nach einer Nierentransplantation mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, der Ciclosporin und zahlreiche andere Arzneimittel erhielt, eine 12fach größere Gesamt-Ezetimib-Exposition auf im Vergleich zu den anderen Kontrollpersonen unter Ezetimib allein. In einer zweiphasigen 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 stehen keine Daten über die Veränderung der Ciclosporin-Exposition nach einer Nierentransplantation zur Verfügung. Eine Therapie mit Ezetimib ist bei Patienten, die mit Ciclosporin behandelt werden, mit Vorsicht einzuleiten. Bei Patienten, die Ezetimib und Ciclosporin erhalten, sollten die Ciclosporin-Konzentrationen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulanzien
In einer Studie an 12 gesunden erwachsenen Männern hatte die gleichzeitige Anwendung von Ezetimib (10 mg einmal täglich) keine signifikante Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von Warfarin und auf die Prothrombinzeit. Nach Markteinführung wurde jedoch über Erhöhungen der „International Normalized Ratio“ (INR) bei Patienten unter Therapie mit Warfarin oder Fluindion berichtet, die zusätzlich Ezetimib erhielten. Bei Zugabe von Ezetimib zu Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion ist die INR entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch sollte man bei Fahrtätigkeit oder beim Bedienen von Maschinen beachten, dass über Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen (Klinische Studien und Erfahrungen nach Markteinführung)
In klinischen Studien bis zu 112 Wochen Dauer wurden 2.396 Patienten mit 10 mg Ezetimib allein, 11.308 Patienten zusammen mit einem Statin oder 185 Patienten zusammen mit Fenofibrat behandelt. Nebenwirkungen waren normalerweise leicht ausgeprägt und von vorübergehender Natur. Die Gesamtinzidenz der Nebenwirkungen war jener unter Plazebo ähnlich; ebenso war die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen unter Ezetimib jener unter Plazebo vergleichbar.

Ezetimib allein oder zusammen mit einem Statin:

Folgende Nebenwirkungen wurden bei Patienten unter Ezetimib allein (n = 2.396) häufiger als unter Plazebo (n = 1.159) oder bei Patienten unter Ezetimib zusammen mit einem Statin (n = 11.308) häufiger als unter einem Statin allein (n = 9.361) beobachtet. Nebenwirkungen, welche nach Markteinführung berichtet wurden, beziehen sich auf die Anwendung von Ezetimib allein oder zusammen mit einem Statin.

Die Häufigkeit der unten aufgeführten Nebenwirkungen wird wie folgt definiert:
Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Ezetimib Monotherapie		
Systemorganklasse	**Nebenwirkungen**	**Häufigkeit**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Flush, Hypertonie	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Husten	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Diarrhö, Flatulenz	Häufig
	Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Übelkeit	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Muskelkrämpfe, Nackenschmerzen	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	Häufig
	Schmerzen im Brustkorb, Schmerzen	Gelegentlich
Untersuchungen	Erhöhungen von ALT und/oder AST, CPK-Erhöhungen im Blut; Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase, anomale Leberfunktionswerte	Gelegentlich

Weitere Nebenwirkungen unter Ezetimib zusammen mit einem Statin		
Systemorganklasse	**Nebenwirkungen**	**Häufigkeit**
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Parästhesien	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Trockener Mund, Gastritis	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Ausschlag, Urtikaria	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Häufig
	Rückenschmerzen, Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, peripheres Ödem	Gelegentlich
Untersuchungen	Erhöhungen der ALT und/oder AST	Häufig

Erfahrungen nach Markteinführung (mit oder ohne Statin)		
Systemorganklasse	**Nebenwirkungen**	**Häufigkeit**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Anaphylaxie und Angioödem	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Parästhesien	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Pankreatitis, Obstipation	Nicht bekannt
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase	Hepatitis, Cholelithiasis, Cholezystitis	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erythema multiforme	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie, Myopathie/Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Nicht bekannt

<u>Ezetimib zusammen mit Fenofibrat</u>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Bauchschmerzen (häufig)

In einer multizentrischen, doppelblinden, plazebokontrollierten klinischen Studie wurden Patienten mit gemischter Hyperlipidämie untersucht; 625 Patienten wurden bis zu 12 Wochen und 576 Patienten bis zu einem Jahr behandelt. In dieser Studie beendeten 172 Patienten unter Ezetimib und Fenofibrat eine Studiendauer von 12 Wochen, und 230 Patienten unter Ezetimib und Fenofibrat (darunter 109 Patienten, die in den ersten 12 Wochen nur Ezetimib erhalten hatten) beendeten eine Studiendauer von 1 Jahr. Die Studie war nicht angelegt, um selten auftretende Ereignisse in den Behandlungsgruppen zu vergleichen. Die Inzidenzen (95 % KI) für klinisch bedeutende Erhöhungen der Serum-Transaminasen (≥ dem Dreifachen des oberen Normwertes in Folge) betrugen nach Adjustierung hinsichtlich der Exposition 4,5 % (1,9; 8,8) unter Monotherapie mit Fenofibrat und 2,7 % (1,2; 5,4) unter Ezetimib zusammen mit Fenofibrat. Die entsprechenden Inzidenzen für eine Cholezystektomie betrugen 0,6 % (0,0; 3,1) unter Monotherapie mit Fenofibrat und 1,7 % (0,6; 4,0) unter Ezetimib zusammen mit Fenofibrat (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Kinder und Jugendliche (6 bis 17 Jahre)
In einer Studie mit Kindern (6 bis 10 Jahre) mit heterozygoter familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie (n = 138) wurden Erhöhungen von ALT und/oder AST (≥ dem Dreifachen des oberen Normwertes in Folge) bei 1,1 % (1 Patient) der Patienten unter Ezetimib im Vergleich zu 0 % der Patienten in der Plazebo-Gruppe beobachtet. Es traten keine CPK-Erhöhungen (≥ dem Zehnfachen des oberen Normwertes) auf. Es wurden keine Fälle von Myopathie berichtet.

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

Diese Studien waren nicht zum Vergleich seltener Nebenwirkungen geeignet.

Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte
In der IMPROVE-IT-Studie (siehe Abschnitt 5.1), in der 18.144 Patienten entweder mit Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg (n = 9.067; 6 % der Patienten wurden auf Ezetimib/Simvastatin 10 mg/80 mg hochtitriert) oder Simvastatin 40 mg (n = 9.077; 27 % der Patienten wurden auf Simvastatin 80 mg hochtitriert) behandelt wurden, zeigten sich innerhalb der medianen Nachbeobachtung von 6,0 Jahren ähnliche Sicherheitsprofile bei beiden Behandlungsgruppen. Die Behandlungsabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug 10,6 % bei Patienten unter Ezetimib/Simvastatin und 10,1 % bei Patienten unter Simvastatin. Die Inzidenz einer Myopathie betrug 0,2 % in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 0,1 % in der Simvastatin-Monotherapie- Gruppe. Myopathie war definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 10-Fache des oberen Normwertes [ULN] oder zwei aufeinanderfolgenden Erhöhungen des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 5 - < 10-Fache des oberen Normwertes [ULN]. Die Inzidenz einer Rhabdomyolyse betrug 0,1 % in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 0,2 % in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe. Rhabdomyolyse war definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 10-Fache des oberen Normwertes [ULN] mit Nachweis einer Nierenschädigung oder zwei aufeinanderfolgenden Erhöhungen des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 5 - < 10-Fache des oberen Normwertes [ULN] mit Nachweis einer Nierenschädigung oder mit einem Serumkreatinin (CK) von ≥ 10.000 IU/l ohne Nachweis einer Nierenschädigung. Die Inzidenz einer konsekutiven Erhöhung der Transaminasenwerte (≥ dem Dreifachen des oberen Normwertes [ULN]) betrug 2,5 % in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 2,3 % in der Simvastatin- Monotherapie-Gruppe (siehe Abschnitt 4.4). Nebenwirkungen in Verbindung mit der Gallenblase wurden bei 3,1 % der Patienten unter Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu 3,5 % der Patienten unter Simvastatin berichtet. Die Inzidenz stationärer Einweisungen aufgrund einer Cholezystektomie betrug 1,5 % bei beiden Behandlungsgruppen. Krebserkrankungen (definiert als jegliche neu diagnostizierte maligne Erkrankung) wurden im Verlauf der Studie bei 9,4 % beziehungsweise 9,5 % der Patienten diagnostiziert.

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung
In der SHARP-Studie („Study of Heart and Renal Protection“) (siehe Abschnitt 5.1), in der mehr als 9.000 Patienten einmal täglich mit Ezetimib 10 mg in einer Fixkombination mit 20 mg Simvastatin (n = 4.650) oder Plazebo (n = 4.620) behandelt wurden, ergaben sich bei einer mittleren 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 in Kombination mit Simvastatin und 9,8 % der Patienten unter Plazebo). Die Inzidenz für Myopathie/Rhabdomyolyse betrug bei den mit Ezetimib in Kombination mit Simvastatin behandelten Patienten 0,2 % und 0,1 % in der Plazebo-Gruppe. Eine konsekutive Erhöhung der Transaminasenwerte (> dem Dreifachen des oberen Normwertes [ULN]) wurde bei 0,7 % der Patienten unter Ezetimib in Kombination mit Simvastatin und bei 0,6 % der Patienten in der Plazebo-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 in Kombination mit Simvastatin, 9,5 % unter Plazebo), Hepatitis, Cholezystektomie oder Komplikationen mit Gallensteinen oder Pankreatitis.

Laborwerte
In kontrollierten klinischen Monotherapie-Studien war die Inzidenz klinisch bedeutender Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT und/oder AST ≥ dem Dreifachen des oberen Normwertes in Folge) unter Ezetimib (0,5 %) und Plazebo (0,3 %) ähnlich. In Koadministrationsstudien betrug diese Inzidenz 1,3 % bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit einem Statin erhielten, und 0,4 % bei Patienten, die nur mit einem Statin behandelt wurden. Diese Erhöhungen waren im Allgemeinen asymptomatisch, standen nicht im Zusammenhang mit einer Cholestase und kehrten nach Absetzen der Therapie oder im Laufe der Behandlung auf den Ausgangswert zurück (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien wurde über CPK-Erhöhungen (≥ dem Zehnfachen des oberen Normwertes) bei 4 von 1.674 Patienten (0,2 %) unter Ezetimib allein im Vergleich zu 1 von 786 Patienten (0,1 %) unter Plazebo sowie bei 1 von 917 Patienten (0,1 %) unter Ezetimib mit einem Statin im Vergleich zu 4 von 929 Patienten (0,4 %) unter einem Statin allein berichtet. Ezetimib wurde nicht mit einem gegenüber dem jeweiligen Kontrollarm (Plazebo oder Statin allein) erhöhten Auftreten einer Myopathie oder Rhabdomyolyse assoziiert (siehe Abschnitt 4.4).

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

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurde die Einnahme von 50 mg Ezetimib/Tag bei 15 gesunden Probanden bis zu 14 Tage lang oder die Einnahme von 40 mg Ezetimib/Tag bei 18 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie bis zu 56 Tage lang im Allgemeinen gut vertragen. Bei Tieren wurden nach oral gegebenen Einzeldosen von 5.000 mg Ezetimib/kg an Ratten und Mäusen sowie von 3.000 mg Ezetimib/kg an Hunden keine toxischen Effekte beobachtet.

Einige Fälle von Überdosierung mit Ezetimib wurden berichtet; meistens traten keine Nebenwirkungen auf. Die berichteten Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend. Im Fall einer Überdosierung sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus
Ezetimib gehört einer neuartigen Klasse von lipidsenkenden Stoffen an, die selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmen. 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). Auf molekularer Ebene greift Ezetimib am Steroltransporter an, dem Niemann-Pick- C1-Like-1(NPC1L1)-Protein, 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 Plazebo die intestinale Cholesterinresorption um ca. 54 %.

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In kontrollierten klinischen Studien führte Ezetimib, entweder in Monotherapie oder zusammen mit einem Statin gegeben, zu einer signifikanten Reduktion erhöhter Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B und Triglyzeriden und es erhöhte HDL-Cholesterin bei Patienten mit Hypercholesterinämie.

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

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

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

In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten klinischen Studie (ENHANCE) erhielten 720 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie 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 beiden Behandlungsgruppen. 10 mg Ezetimib in Kombination mit 80 mg Simvastatin begrenzte während der 2-jährigen Studiendauer die IMT-Verdickung auf 0,0111 mm, Simvastatin 80 mg allein auf 0,0058 mm (mittlerer Ausgangswert der IMT der *A. carotis* entsprach 0,68 mm bzw. 0,69 mm).

10 mg Ezetimib in Kombination mit 80 mg Simvastatin senkte die Werte von LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin, Apo-B und 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.

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

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

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

Nach 6 Wochen führte die gemeinsame Gabe von Ezetimib und Simvastatin (alle Dosen) zu signifikant niedrigeren Werten von Gesamtcholesterin (38 % vs 26 %), LDL-Cholesterin (49 % vs 34 %), Apo-B (39 % vs 27 %) und non-HDL-Cholesterin (47 % vs 33 %) als Simvastatin (alle Dosen) allein. Die Ergebnisse der 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 als jene Patienten unter 40 mg Simvastatin (25 %) erreichten. Nach 53 Wochen, am Ende der offenen Studienverlängerung, blieben die Wirkungen auf die Lipidwerte konstant.

Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib mit Simvastatin in Dosen über 40 mg pro Tag wurden bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren nicht untersucht. Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib in Kombination mit Simvastatin wurden bei Kindern unter 10 Jahren nicht untersucht. Die Langzeitwirkung der Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse
Im Rahmen der IMPROVE-IT-Studie (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie wurden 18.144 Patienten untersucht, die innerhalb von 10 Tagen nach stationärer Einweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (entweder akuter Myokardinfarkt [MI] oder instabile Angina pectoris [UA]) in die Studie eingeschlossen wurden. Bei Vorstellung mit akutem Koronarsyndrom hatten die Patienten, die nicht mit einer lipidsenkenden Therapie vorbehandelt waren LDL-Cholesterinwerte von ≤ 125 mg/dl (≤ 3,2 mmol) und Patienten, die bereits mit einer lipidsenkenden Therapie vorbehandelt waren ≤ 100 mg/dl

(≤ 2,6 mmol). Alle Patienten erhielten randomisiert 1:1 entweder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg (n = 9.067) oder Simvastatin 40 mg (n = 9.077) und wurden im Median über 6,0 Jahre nachbeobachtet.

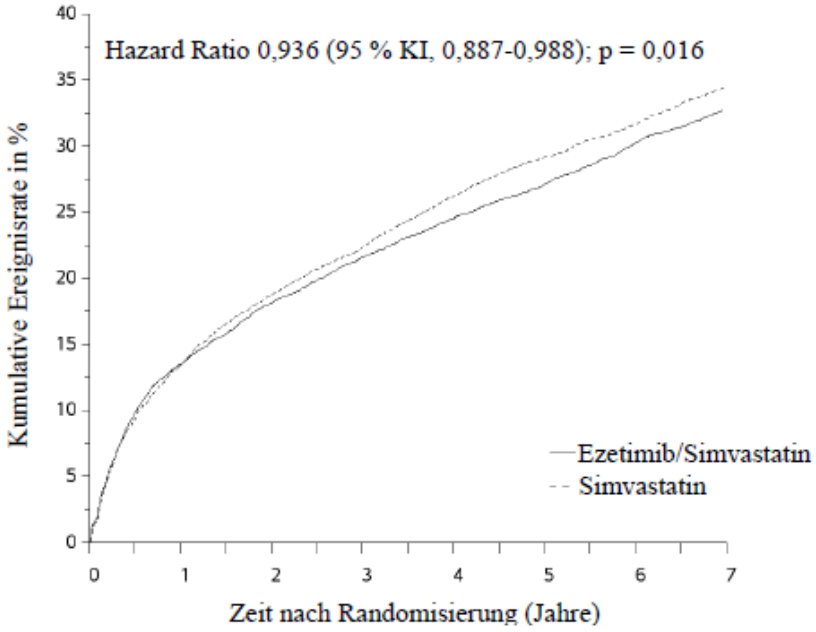
Die Patienten waren im Mittel 63,6 Jahre alt, 76 % waren Männer, 84 % waren kaukasischer Herkunft und 27 % waren Diabetiker. Der durchschnittliche LDL-Cholesterinwert zum Zeitpunkt des Studieneinschlussereignisses lag bei den Patienten unter lipidsenkender Vortherapie (n = 6.390) bei 80 mg/dl (2,1 mmol/l) 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 1). Bei gemeinsamer Gabe von Ezetimib und anderen Statinen, mit nachgewiesener Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen, ist ein ähnlicher Nutzen zu erwarten. Die Gesamtsterblichkeit war in dieser Hochrisikogruppe unverändert (siehe Tabelle 1).

Insgesamt ergab sich ein Nutzen bei Betrachtung sämtlicher Schlaganfälle (unabhängig der Ursache), jedoch wurde ein geringer, nicht-signifikanter Anstieg hämorrhagischer Schlaganfälle in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie-Gruppe beobachtet (siehe Tabelle 1). Das Risiko für hämorrhagischen Schlaganfall bei gemeinsamer Anwendung von Ezetimib mit einem stärker wirksamen Statin wurde im Rahmen von langfristigen Endpunktstudien nicht untersucht.

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

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



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

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

Outcome	Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg[a] (n = 9.067)		Simvastatin 40 mg[b] (n = 9.077)		Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert
	n	K-M %[c]	n	K-M %[c]		
Primärer kombinierter Wirksamkeitsendpunkt (Kardiovaskulärer Tod, schwere (major) koronare Ereignisse (MCE) und nicht-tödlicher Schlaganfall)	2.572	32,72 %	2.742	34,67 %	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Sekundäre kombinierte Wirksamkeitsendpunkte						
Tod durch KHK, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, dringliche koronare Revaskularisierung nach 30 Tagen	1.322	17,52 %	1.448	18,88 %	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Schwere (major) koronare Ereignisse (MCE), nicht-tödlicher Schlaganfall, Tod (jegliche Ursache)	3.089	38,65 %	3.246	40,25 %	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit erforderlicher stationärer Einweisung, jegliche Revaskularisierung, nicht-tödlicher Schlaganfall	2.716	34,49 %	2.869	36,20 %	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
Komponenten des primären kombinierten Endpunkts sowie ausgewählte Wirksamkeitsendpunkte (erstmaliges Auftreten eines jeweiligen Ereignisses zu jeglichem Zeitpunkt)						
Kardiovaskulärer Tod	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Schwere (major) koronare Ereignisse (MCE)						
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	945	12,77 %	1.083	14,41 %	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Instabile Angina pectoris mit erforderlicher stationärer Einweisung	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Koronare Revaskularisierung nach 30 Tagen	1.690	21,84 %	1.793	23,36 %	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Nicht-tödlicher Schlaganfall	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)	977	13,13 %	1.118	14,82 %	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
Nicht-hämorrhagischer Schlaganfall	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Hämorrhagischer Schlaganfall	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Tod jeglicher Ursache	1.215	15,36 %	1.231	15,28 %	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

[a] 6 % wurden auf Ezetimib/Simvastatin 10 mg/80 mg hochtitriert
[b] 27 % wurden auf Simvastatin 80 mg hochtitriert
[c] Kaplan-Meier Schätzung nach 7 Jahren
[d] beinhaltet ischämischen Schlaganfall und nicht näher spezifizierten Schlaganfall

Prävention schwerer (major) vaskulärer Ereignisse bei chronischer Nierenerkrankung
Die SHARP-Studie (Study of Heart and Renal Protection) war eine multinationale, randomisierte, plazebokontrollierte, 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 Fixkombination Ezetimib 10 mg mit 20 mg Simvastatin und 4.620 Patienten der Plazebo-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 m^2. 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 Plazebo 26 % bei alleiniger Gabe von 20 mg Simvastatin und 38 % unter Ezetimib 10 mg in Kombination mit 20 mg Simvastatin. 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 Ezetimib/Simvastatin (n = 4.193) oder Plazebo (n = 4.191) Studiengruppe randomisiert wurden. Die Sekundäranalysen schlossen sowohl die Untersuchung

des kombinierten Endpunktes (MVE) als auch die darin enthaltenen einzelnen Endpunkte über die gesamte auf Ezetimib/Simvastatin (n = 4.650) oder Plazebo (n = 4.620) randomisierte Studienpopulation (zu Studienbeginn oder zum Zeitpunkt nach 1 Jahr) ein.

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

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

Die einzelnen Komponenten des MVE-Kombinationsereignisses bei allen randomisierten Patienten sind in Tabelle 2 dargestellt. Ezetimib in Kombination mit Simvastatin reduzierte signifikant das Risiko eines Schlaganfalls und jeglicher Revaskularisierung. Bezüglich nicht-tödlichem Myokardinfarkt und Herztod besteht ein nicht signifikanter, numerischer Vorteil von Ezetimib in Kombination mit Simvastatin gegenüber Plazebo.

TABELLE 2:
Schwere (major) vaskuläre Ereignisse bei allen in SHARP[a)] randomisierten Patienten aufgeführt nach Behandlungsgruppe

Outcome	Ezetimib 10 mg in Kombination mit 20 mg Simvastatin (n = 4.650)	Plazebo (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
Jeglicher Schlaganfall	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Nicht-hämorrhagischer Schlaganfall	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hämorrhagischer Schlaganfall	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Jegliche Revaskularisierung	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 Plazebo randomisiert wurden (initial oder nach einem Jahr)

b) MAE: definiertes Kombinationsereignis einschließlich nicht-tödlicher Myokardinfarkt (MI), koronar bedingter Tod, nicht hämorrhagischer Schlaganfall oder jegliche Revaskularisierung

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

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

Homozygote Sitosterinämie (Phytosterinämie)
In eine doppelblinde, plazebokontrollierte achtwöchige Studie wurden 37 Patienten mit homozygoter Sitosterinämie randomisiert und erhielten 10 mg Ezetimib (n = 30) oder Plazebo (n = 7). Einige Patienten erhielten bereits andere Therapien (z. B. Statine, Anionenaustauscher). Ezetimib senkte im Vergleich zum Ausgangswert signifikant die Werte der beiden wichtigsten Phytosterine, Sitosterin um 21 % und Campesterin um 24 %.
Die Wirkungen der Sitosterinsenkung auf Morbidität und Mortalität in dieser Population sind nicht bekannt.

Aortenstenose
Die SEAS (Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis) Studie war eine multizentrische, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie mit einer medianen Dauer von 4,4 Jahren, an der 1.873 Patienten mit asymptomatischer Aortenstenose (AS) - dokumentiert durch 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 Plazebo 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-tödlicher 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 hämorrhagischem Schlaganfall. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren aus Untergruppen der Kategorien der Ereignisse des primären Endpunkts zusammengesetzt.

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

Es kam in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe häufiger zu Krebsfällen (105 vs 70, p = 0,01). Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist unklar, da sich in der größeren SHARP-Studie die Gesamtzahl der Krebsfälle nicht unterschied (438 in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe versus 439 in der Plazebo-Gruppe). Darüber hinaus unterschied sich in der IMPROVE-IT-Studie die Gesamtzahl der neu diagnostizierten Krebserkrankungen nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (853 in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe im Vergleich zu 863 in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe), so dass die Beobachtung aus der SEAS-Studie weder durch die SHARP-Studie noch durch die IMPROVE-IT-Studie bestätigt werden konnte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Gabe wird Ezetimib rasch resorbiert und weitgehend zu einem pharmakologisch aktiven Phenol-Glukuronid (Ezetimib-Glukuronid) konjugiert. Die mittlere 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 Ezetimib 10 mg Tabletten angewendet wurde. Ezetimib kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

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

Biotransformation
Ezetimib wird vor allem im Dünndarm und 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.

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

Spezielle Patientengruppen

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

Ältere Patienten
Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei älteren Patienten (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. Deshalb ist keine Dosisanpassung für ältere Patienten erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 5 oder 6) war die mittlere 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 leicht eingeschränkter 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 Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung (n = 8; mittlere Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min/1,73 m^2) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib im Vergleich zu der bei gesunden Probanden (n = 9) um das ca. 1,5-Fache vergrößert. Diesem Ergebnis wird keine klinische Bedeutung beigemessen. Daher ist keine Dosisanpassung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien zur chronischen Toxizität von Ezetimib wurden keine Zielorgane für toxische Wirkungen identifiziert. Bei Hunden war nach 4-wöchiger Behandlung mit Ezetimib (≥ 0,03 mg/kg/Tag) die Cholesterinkonzentration in der Blasengalle um das 2,5- bis 3,5-Fache erhöht. In einer Studie an Hunden über ein Jahr wurde bei Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag jedoch keine erhöhte Inzidenz von Cholelithiasis oder anderen hepatobiliären Effekten beobachtet. Die Bedeutung dieser Daten für den Menschen ist nicht bekannt. Ein lithogenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung von Ezetimib kann nicht ausgeschlossen werden.

In Koadministrationsstudien mit Ezetimib und Statinen wurden im Wesentlichen toxische Effekte beobachtet, die für die Behandlung mit Statinen typisch sind. Manche toxischen Effekte waren stärker ausgeprägt als bei Monotherapie mit Statinen. Dieses wird auf pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen bei Koadministrationsbehandlung zurückgeführt. Derartige Interaktionen traten in den klinischen Studien nicht auf. Myopathien traten bei Ratten nur bei Exposition mit Dosen auf, die um ein Vielfaches über der humantherapeutischen Dosis lagen (ca. 20facher AUC-Level für Statine und 500- bis 2.000facher AUC-Level für die aktiven Metaboliten).

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

Ezetimib hatte weder einen Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten, noch erwies es sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen, auch beeinflusste es nicht die prä- oder postnatale Entwicklung. Ezetimib war bei trächtigen Ratten und Kaninchen unter multiplen Dosen von 1.000 mg/kg/Tag plazentagängig.
Die gleichzeitige Gabe von Ezetimib und Statinen war bei Ratten nicht teratogen. Bei trächtigen Kaninchen wurde eine geringe Anzahl von Skelettmissbildungen (Blockwirbelbildung an Brust- und Schwanzwirbeln, verminderte Anzahl an Schwanzwirbeln) beobachtet.
Die Koadministration von Ezetimib mit Lovastatin führte zu embryoletalen Effekten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Natriumdodecylsulfat
Povidon (K30)
Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige PVC/PE/PdVC/Aluminium Blisterpackungen in Packungen mit 28, 30, 50, 98 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: + 49 30 71094-4200
Fax: + 49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

99602.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

26.09.2018

10. STAND DER INFORMATION

04/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.