

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ezesim 10 mg/10 mg-Tabletten
Ezesim 10 mg/20 mg-Tabletten
Ezesim 10 mg/40 mg-Tabletten
Ezesim 10 mg/80 mg-Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib und 10 mg, 20 mg, 40 mg oder 80 mg Simvastatin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 10 mg/10 mg-Tablette enthält 51,631 mg Lactose-Monohydrat und 0,0118 mg Natrium.
Jede 10 mg/20 mg-Tablette enthält 113,262 mg Lactose-Monohydrat und 0,0236 mg Natrium.
Jede 10 mg/40 mg-Tablette enthält 236,524 mg Lactose-Monohydrat und 0,0472 mg Natrium.
Jede 10 mg/80 mg-Tablette enthält 483,048 mg Lactose-Monohydrat und 0,0944 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Ezesim 10 mg/10 mg-Tabletten

Blassbraune, gesprenkelte, runde, bikonvexe Tabletten mit dem Aufdruck „511“ auf einer Seite.

Ezesim 10 mg/20 mg-Tabletten

Blassbraune, gesprenkelte, runde, bikonvexe Tabletten mit dem Aufdruck „512“ auf einer Seite.

Ezesim 10 mg/40 mg-Tabletten

Blassbraune, gesprenkelte, runde, bikonvexe Tabletten mit dem Aufdruck „513“ auf einer Seite.

Ezesim 10 mg/80 mg-Tabletten

Blassbraune, gesprenkelte, kapselförmige, bikonvexe Tabletten mit dem Aufdruck „515“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

Ezetimib/Simvastatin wird verwendet zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig davon, ob eine Vorbehandlung mit einem Statin stattfand.

Hypercholesterinämie

Die Wirkstoffkombination Ezetimib/Simvastatin ist begleitend zu einer Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter

Hyperlipidämie angezeigt, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

Ezetimib/Simvastatin ist begleitend zu einer Diät bei Patienten mit HoFH angezeigt. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie Low-Density-Lipoprotein [LDL]-Apherese) erhalten.

Ezesim wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hypercholesterinämie

Der Patient hat eine geeignete lipidsenkende Diät einzuhalten, die auch während der Therapie mit Ezesim fortzusetzen ist. Die Anwendung erfolgt oral. Der Dosierungsbereich von Ezesim reicht von 10 mg/10 mg pro Tag bis zu 10 mg/80 mg täglich am Abend.

Die übliche Dosis ist täglich 10 mg/20 mg oder 10 mg/40 mg, verabreicht als Einmalgabe am Abend.

Die Dosis 10 mg/80 mg wird nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und 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 die potenziellen Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Bei Therapiebeginn oder bei einer Dosisänderung sind die Low-Density-Lipoprotein-Cholesterinwerte (LDL-C) des Patienten, sein Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit und das Ansprechen auf die bisherige cholesterinsenkende Therapie zu berücksichtigen.

Die Dosierung von Ezesim erfolgt individuell, basierend auf der bekannten Wirksamkeit der verschiedenen Stärken der Wirkstoffkombination (siehe Abschnitt 5.1, Tabelle 2) und dem Ansprechen auf die bisherige cholesterinsenkende Therapie.

Falls erforderlich, sind Dosisanpassungen in Intervallen von nicht weniger als 4 Wochen durchzuführen.

Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte

In der Studie zur Untersuchung der Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (IMPROVE-IT) betrug die Anfangsdosis 10 mg/40 mg einmal täglich am Abend. Die 10 mg/80 mg-Dosis wird nur empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen der Behandlung das potenzielle Risiko überwiegt.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Die empfohlene Anfangsdosis von Ezesim für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt 10 mg/40 mg täglich (abends 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). Ezesim kann bei diesen Patienten zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Therapien (z.B. LDL-Apherese) angewendet werden oder wenn derartige Therapien nicht verfügbar sind.

Bei Patienten, die Lomitapid gleichzeitig mit Ezesim einnehmen, darf eine Dosis der Wirkstoffkombination von 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 Ezesim muss mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Anionenaustauschers erfolgen.

Bei Patienten, die Ezesim gleichzeitig mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil, Diltiazem oder Arzneimittel, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, einnehmen, darf eine Dosis der Wirkstoffkombination von 10 mg/20 mg pro Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Bei Patienten, die gleichzeitig Niacin in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) mit Ezetimib/Simvastatin einnehmen, darf eine Dosis der Wirkstoffkombination von 10 mg/20 mg pro Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Einleitung der Behandlung muss unter Kontrolle eines spezialisierten Arztes erfolgen.

Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren (pubertärer Status: Buben: Tanner Stadium II und darüber; Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche): Die klinische Erfahrung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten (im Alter von 10-17 Jahren) ist begrenzt. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/10 mg einmal täglich 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 Ezesim für Kinder unter 10 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Die Erfahrung bei Kindern vor der Pubertät ist begrenzt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5-6) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Behandlung mit Ezesim wird bei Patienten mit mäßiger (Child-Pugh-Score 7-9) oder schwerer (Child-Pugh-Score > 9) Leberinsuffizienz nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ≥ 60 ml/min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung mit einer glomerulären Filtrationsrate von < 60 ml/min/1,73 m² beträgt die empfohlene Dosis 10 mg/20 mg, einmal täglich am Abend (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2). Höhere Dosen sind mit Vorsicht anzuwenden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Ezesim kann als Einzeldosis am Abend eingenommen werden. Ezesim kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tablette darf nicht zerteilt 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)
- Akute Lebererkrankung oder ungeklärte, anhaltende Erhöhung der Serum-Transaminasen

- Gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC ca. um das 5-Fache oder mehr erhöhen wie 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 höheren Ezetimib/Simvastatin-Dosen als 10 mg/40 mg bei Patienten mit HoFH (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myopathie/Rhabdomyolyse

Nach Markteinführung von Ezetimib wurde über Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Die meisten Patienten, die eine Rhabdomyolyse entwickelten, nahmen Ezetimib gleichzeitig mit einem Statin ein. Über eine Rhabdomyolyse wurde jedoch sehr selten unter einer Monotherapie mit Ezetimib berichtet sowie sehr selten nach Gabe von Ezetimib zusätzlich zu Arzneimitteln, bei denen ein Zusammenhang mit einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko bekannt ist. Die Wirkstoffkombination Ezetimib/Simvastatin enthält Simvastatin. Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren verursacht Simvastatin gelegentlich eine Myopathie, die sich mit Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder Muskelschwäche, verbunden mit Erhöhungen der Kreatinkinase (CK) um das 10-Fache des oberen Normwerts manifestiert.

Manchmal zeigt sich die Myopathie in Form einer Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen aufgrund von Myoglobinurie und sehr selten mit tödlichem Ausgang. Das Risiko einer Myopathie ist bei hoher HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoraktivität im Plasma erhöht (z.B. bei erhöhten Simvastatin und Simvastatinsäure-Plasmaspiegel), dies kann teilweise bedingt sein durch Arzneimittel, die sich gegenseitig in ihrer Wirkung beeinflussen und die den Simvastatin-Metabolismus beeinträchtigen und/oder mit Transportermechanismen interferieren (siehe Abschnitt 4.5).

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ist das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse bei Simvastatin dosisabhängig. Gemäß den klinischen Studien aus einer Datenbank, in denen 41.413 Patienten mit Simvastatin behandelt wurden, davon 24.747 (etwa 60%) in Studien mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von mindestens 4 Jahren, betrug die Inzidenz für Myopathien etwa 0,03%, 0,08% bzw. 0,61% bei täglich 20, 40 bzw. 80 mg. In diesen Studien wurden die Patienten sorgfältig überwacht und einige interagierende Arzneimittel waren ausgeschlossen.

In einer klinischen Studie erhielten Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte 80 mg Simvastatin pro Tag (durchschnittliche Beobachtungsdauer 6,7 Jahre). Die Häufigkeit von Myopathien 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 Häufigkeit von Myopathien in den folgenden Jahren lag jeweils bei ca. 0.1% (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Das Myopathierisiko ist für Patienten unter Ezetimib 10 mg/80 mg im Vergleich zu anderen Statin-basierten Therapien mit ähnlicher LDL-senkender Wirksamkeit größer. Demzufolge ist Ezetimib 10 mg/80 mg nur Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen zu geben, die ihr Behandlungsziel mit niedrigeren Dosierungen nicht erreicht haben, und wenn der zu erwartende Nutzen die potenziellen Risiken übersteigt. Patienten unter Ezetimib 10 mg/80 mg, die zusätzlich ein anderes, damit wechselwirkendes, Arzneimittel benötigen, sind auf eine niedrigere Ezetimib-Dosis oder auf eine alternative Statintherapie einzustellen, welche ein geringeres Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen hat (siehe nachfolgend unter „Maßnahmen zur Verringerung

des Myopathierisikos aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen“ sowie die Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

In der IMPROVE IT-Studie (IMPproved 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 Simvastatin 40 mg einmal täglich (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-Gruppe. Myopathie war definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung der Serumkreatinkinase (CK) um das ≥ 10 -Fache des ULN oder als zwei aufeinanderfolgende Erhöhungen der Serumkreatinkinase (CK) um das ≥ 5 bis < 10 -Fache des ULN. Die Inzidenz einer Rhabdomyolyse betrug 0,1% in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 0,2% in der Simvastatin-Gruppe. Rhabdomyolyse war definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung der Serumkreatinkinase (CK) um das ≥ 10 -Fache des ULN mit dem Nachweis einer Nierenschädigung oder als zwei aufeinanderfolgende Erhöhungen des Serumkreatinins (CK) um das \geq bis < 10 -Fache des ULN mit Nachweis einer Nierenschädigung oder mit einer Serumkreatinkinase (CK) von ≥ 10.000 IE/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 unter Ezetimib/Simvastatin 0,2% 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, ist Ezetimib nur mit Vorsicht asiatischen Patienten zu verordnen und in der niedrigsten erforderlichen Dosis anzuwenden.

Verminderte Funktion von Transportproteinen

Eine 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-Allel (CT) bei 1,5% liegt. Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT) haben diesbezüglich ein Risiko von 0,3% (siehe Abschnitt 5.2). Sofern verfügbar, sind eine Genotypisierung bezüglich des Vorliegens des C-Allels als Teil der Nutzen-Risiko-Bewertung bei einzelnen Patienten vor Verordnung von Simvastatin 80 mg in Betracht zu ziehen sowie hohe Dosen bei identifizierten Trägern des CC-Genotyps zu vermeiden. Das Fehlen dieses Gens bei der Genotypisierung schließt allerdings nicht aus, dass eine Myopathie dennoch auftreten kann.

Messungen der Kreatinkinase (CK)

Die Kreatinkinase (CK) ist nicht nach körperlicher Anstrengung oder bei Vorliegen anderer plausibler Ursachen für eine CK-Erhöhung zu messen, da dies eine Interpretation der Werte erschwert. Sind die Ausgangswerte der CK signifikant erhöht (> das 5-Fache des oberen Normwertes), ist die Messung nach 5-7 Tagen zu wiederholen, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Vor Beginn der Therapie

Alle Patienten, die auf Ezesim eingestellt werden oder deren Dosis von Ezesim erhöht wird, sind über das Risiko einer Myopathie aufzuklären und darüber zu informieren, dass sie unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitteilen.

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

- ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)
- weibliche Patienten
- Nierenfunktionsstörung
- unbehandelte Hypothyreose
- hereditäre Muskelerkrankungen in der eigenen Krankengeschichte 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 vor der Behandlung und eine engmaschige Überwachung empfohlen. Bei Patienten, bei denen bereits eine Muskelerkrankung unter einer Behandlung mit Fibraten oder Statinen aufgetreten ist, ist die Therapie mit allen Produkten, die ein Statin enthalten (wie Ezesim) nur mit besonderer Vorsicht zu beginnen. Sind die CK-Ausgangswerte signifikant erhöht (> dem 5-Fachen des oberen Normwertes), darf die Therapie nicht begonnen werden.

Während der Behandlung

Treten während der Behandlung mit Ezesim Muskelschmerzen, -schwäche oder -krämpfe auf, sind die CK-Werte zu bestimmen. Sind die CK-Werte ohne körperliche Anstrengung signifikant erhöht (> dem 5-Fachen des oberen Normwertes), ist die Therapie zu beenden. Ist die muskuläre Symptomatik schwerwiegend und verursacht tägliche Beeinträchtigungen, ist ein Abbruch der Behandlung in Betracht zu ziehen, auch wenn die CK-Werte unter dem 5-Fachen des oberen Normwertes liegen. Bei Verdachtsdiagnose einer Myopathie anderer Ursache ist die Therapie zu beenden.

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 sich die CK-Werte normalisieren, kann die erneute Behandlung mit Ezesim oder einem alternativen Statin-hältigen Produkt, in der jeweils niedrigsten Dosis und bei engmaschiger Überwachung in Erwägung gezogen werden.

Eine erhöhte Rate an Myopathien wurde bei Patienten beobachtet, die auf eine 80 mg-Dosis Simvastatin eingestellt waren (siehe Abschnitt 5.1). Es wird empfohlen, die CK-Werte regelmäßig zu überwachen, da dies bei der Identifizierung von Myopathien ohne klinische Symptome von Nutzen sein kann. Damit ist jedoch keine Sicherheit verbunden, dass eine solche Überwachung eine Myopathie verhindert.

Die Therapie mit Ezesim ist einige Tage vor größeren geplanten chirurgischen Eingriffen sowie

bei Auftreten eines akuten ernsten Krankheitsbildes bzw. der Notwendigkeit von chirurgischen Maßnahmen vorübergehend zu unterbrechen.

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 CYP3A4-Inhibitoren (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 von Arzneimitteln mit diesen Wirkstoffen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Folglich ist in Bezug auf CYP3A4-Inhibitoren eine gleichzeitige Anwendung von Ezesim mit Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimitteln, die Cobicistat beinhalten, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Ist eine Behandlung mit potenten CYP3A4 Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC ca. um das 5-Fache oder mehr erhöhen) unvermeidbar, muss die Therapie mit Ezesim während der Behandlungsdauer unterbrochen werden (und die Anwendung eines anderen Statins in Erwägung gezogen werden). Außerdem ist Vorsicht geboten, wenn Ezesim mit bestimmten anderen, weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil oder Diltiazem (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Der gleichzeitige Genuss von Grapefruitsaft ist während der Behandlung mit Ezesim zu vermeiden.

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 mit Todesfolge) (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sind darüber zu informieren, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn sie jegliche Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.

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

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

Selten standen Fälle von Myopathie/Rhabdomyolyse mit der gleichzeitigen Verabreichung eines HMG-CoA-Hemmers und Niacin (Nikotinsäure) in lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) in Verbindung. Jedes dieser Arzneimittel kann bereits bei alleiniger Gabe eine Myopathie verursachen.

Im Rahmen einer klinischen Studie (mediane Nachbeobachtung 3,9 Jahre) bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und gut eingestellten LDL-C Spiegel, die Simvastatin 40 mg/Tag mit oder ohne Ezetimib 10 mg erhielten, wurde durch Zugabe von Niacin (Nikotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) kein zusätzlicher Nutzen im Hinblick auf die kardiovaskuläre Situation beobachtet.

Ärzte, die eine Kombinationstherapie mit Simvastatin und Niacin (Nikotinsäure) in lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) bzw. Niacin-hältigen Arzneimitteln in Erwägung ziehen, müssen demzufolge den möglichen Nutzen sorgfältig gegen die potenziellen Risiken abwägen und die Patienten hinsichtlich irgendwelcher subjektiver und objektiver Symptome wie Muskelschmerzen, -ziehen oder -schwäche sorgfältig überwachen, insbesondere während der ersten Behandlungsmonate und wenn die Dosis einer der Arzneimittel erhöht wird.

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 Nikotinsäure/Laropirant 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 gleichzeitige Anwendung von Ezetimib/Simvastatin und Niacin (Nikotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) 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 Ezetimib/Simvastatin in Dosen über 10 mg/20 mg pro Tag mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem ist zu vermeiden. Bei Patienten mit HoFH ist eine gemeinsame Anwendung von Ezetimib in höheren Dosen als 10 mg/40 mg täglich und Lomitapid zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Patienten, die gleichzeitig mit Ezetimib, vor allem Ezetimib in hohen Dosen, andere Arzneimittel einnehmen, die bei therapeutischer Dosierung moderate CYP3A4 Inhibitoren sind, könnten ein erhöhtes Myopathierisiko haben. Wird Ezetimib gleichzeitig mit einem moderaten CYP3A4 Inhibitor (Substanzen, welche die AUC ca. um das 2- bis 5-Fache erhöhen) gegeben, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein. Bei bestimmten moderaten CYP3A4 Inhibitoren wie z.B. Diltiazem wird empfohlen eine Maximaldosis von 10 mg/20 mg Ezetimib/Simvastatin 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 ist in Abhängigkeit von der verordneten Dosis eine Dosisanpassung von Simvastatin zu erwägen. Die gemeinsame Anwendung von Elbasvir und Grazoprevir mit Simvastatin wurde nicht untersucht. **Jedoch ist eine Tageshöchstdosis von Ezetimib 10 mg/20 mg bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel mit den Wirkstoffen Elbasvir oder Grazoprevir erhalten, nicht zu überschreiten** (siehe Abschnitt 4.5).

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer gemeinsamen Verabreichung von Ezetimib/Simvastatin und Fibraten wurde nicht untersucht. Wird Simvastatin gleichzeitig mit Fibraten (insbesondere Gemfibrozil) verabreicht, besteht ein erhöhtes Myopathie-Risiko. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Ezetimib/Simvastatin und Gemfibrozil kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ebenfalls wird daher die gleichzeitige Anwendung mit anderen Fibraten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Myasthenie

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).

Ezesim ist bei einer Verschlimmerung der Symptome abzusetzen. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

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 ist in Erwägung zu ziehen, die Einnahme von Ezetimib/Simvastatin bei Patienten, welche Daptomycin erhalten, vorübergehend auszusetzen, es sei denn der Nutzen der gleichzeitigen Gabe überwiegt das Risiko. Ziehen Sie die Fachinformation von Daptomycin heran, um weitere Informationen bezüglich dieser potenziellen Wechselwirkung mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (z.B. Simvastatin und Ezetimib/Simvastatin) und weitere Empfehlungen 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, Erhöhungen der Transaminasenwerte (\geq dem 3-Fachen des oberen Normwertes) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

In der IMPROVE-IT-Studie 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 Simvastatin 40 mg einmal täglich ($n = 9.077$). Während der medianen Nachbeobachtung von 6,0 Jahren, betrug die Inzidenz einer konsekutiven Erhöhung der Transaminasenwerte (\geq dem 3-Fachen des ULN) 2,5% in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 2,3% in der Simvastatin-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 einmal täglich ($n = 4.650$) oder Placebo ($n = 4.620$) (mediane Verlaufsbeobachtung 4,9 Jahre) erhielten, betrug die Inzidenz einer konsekutiven Erhöhung der Transaminasenwerte (\geq dem 3-Fachen des oberen Normwertes [ULN] in Folge) unter Ezetimib/Simvastatin 0,7% und 0,6% unter Placebo (siehe Abschnitt 4.8).

Es werden daher vor Beginn der Behandlung mit Ezesim Leberfunktionstests empfohlen und danach immer dann, wenn sie klinisch angezeigt sind. Bei Patienten, deren Dosis auf 10 mg/80 mg titriert wird, sind zusätzlich vor der Dosiserhöhung, drei Monate nach der Dosiserhöhung auf 10 mg/80 mg und danach in regelmäßigen Abständen (z.B. halbjährlich) während des ersten Behandlungsjahrs zu testen. Besondere Aufmerksamkeit ist auf Patienten zu richten, die während der Therapie erhöhte Transaminasenspiegel entwickeln. Bei diesen Patienten sind die Messungen umgehend zu wiederholen und häufiger durchzuführen. Schreiten die Transaminasenerhöhungen weiter fort, insbesondere bis zum 3-Fachen des oberen Normwerts und persistieren, ist das Arzneimittel abzusetzen. Es ist zu beachten, dass ALT aus dem Muskelgewebe freigesetzt werden kann. Daher kann ein Anstieg von ALT mit CK ein Hinweis auf eine Myopathie sein (siehe vorher unter *Myopathie/Rhabdomyolyse*).

Selten wurde bei Patienten nach Markteinführung, die Statine einschließlich Simvastatin einnahmen, über Leberversagen mit teils tödlichem Ausgang berichtet. Treten während der Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin schwerwiegende Beeinträchtigungen der Leber mit entsprechender klinischer Symptomatik und/oder Hyperbilirubinämie oder Ikterus auf, muss

die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden. Wenn keine andere Ursache feststellbar ist, darf die Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin nicht fortgesetzt werden.

Ezetimib/Simvastatin ist mit Vorsicht bei Patienten zu verabreichen, die erhebliche Mengen Alkohol zu sich nehmen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Da die Wirkung einer erhöhten Exposition von Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht bekannt ist, wird Ezetimib/Simvastatin für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Diabetes mellitus

Es liegen Hinweise vor, dass Arzneimittel aus der Klasse der Statine den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei einigen Patienten, mit hohem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes, Hyperglykämien verursachen, die eine gängige Diabetesbehandlung erfordern. Die Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine überwiegt jedoch dieses Risiko und dies ist daher kein Grund für den Abbruch einer Statin-Behandlung.

Risiko-Patienten (Nüchtern-Glukose von 5,6 bis 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sind entsprechend der nationalen Richtlinien sowohl klinisch als auch biochemisch zu überwachen.

Fibrate

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Ezetimib zusammen mit Fibraten wurde nicht untersucht (siehe oben und die Abschnitte 4.3 und 4.5).

Antikoagulanzen

Wird Ezetimib/Simvastatin zusätzlich zu Warfarin, anderen Antikoagulanzen vom Coumarin-Typ oder Fluindion verabreicht, ist die International Normalized Ratio (INR) entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Interstitielle Lungenerkrankung

Unter einigen Statinen einschließlich Simvastatin wurden Fälle von interstitieller Lungenerkrankung berichtet, insbesondere bei einer Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.8). Bestehende Anzeichen können Dyspnoe, nicht-produktiver Husten und Verschlechterung des Allgemeinzustands (Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber) sein. Falls bei einem Patienten der Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung besteht, ist die Therapie mit Ezetimib/Simvastatin abzubrechen.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib in Kombination mit Simvastatin wurden bei Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie in einer kontrollierten klinischen Studie an heranwachsenden Buben (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 Buben oder Mädchen erkennbar, auch keine Auswirkung auf die Dauer 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).

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

Sonstiger Bestandteil

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

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 Transportermechanismen (z.B. OATP1B) hemmen, können die Plasmaspiegel von Simvastatin und Simvastatinsäure erhöhen und 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 aller 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 einer gleichzeitigen Verabreichung von Simvastatin mit Fibraten erhöht. Außerdem kommt es zu einer pharmakokinetischen Interaktion zwischen Simvastatin und Gemfibrozil, die zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin führt (siehe unten „Pharmakokinetische Wechselwirkungen“ und Abschnitte 4.3 und 4.4). In seltenen Fällen standen Myopathie/Rhabdomyolyse mit der gleichzeitigen Einnahme von Simvastatin und Niacin in lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) in Zusammenhang (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 Gallenblase (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

Empfehlungen zur Verschreibung interagierender Substanzen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst (weitere Informationen werden in den Abschnitten 4.2, 4.3 und 4.4 angeführt)

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die mit einem erhöhten Risiko für Myopathie/Rhabdomyolyse assoziiert sind

Interagierende Substanzen	Verschreibungsempfehlung
Potente CYP3A4 Inhibitoren, wie z.B. Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV-Protease-Hemmer (z.B. Nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Cobicistat Ciclosporin Danazol Gemfibrozil	Kontraindiziert mit Ezetimib/Simvastatin
Andere Fibrate Fusidinsäure	Mit Ezetimib/Simvastatin nicht empfohlen.
Niacin (Nikotinsäure) (≥ 1 g/Tag)	Anwendung mit Ezetimib/Simvastatin bei asiatischen Patienten nicht empfohlen.
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Niacin (≥ 1 g/Tag) Elbasvir Grazoprevir	Eine Tagesdosis von 10 mg/20 mg Ezetimib/Simvastatin darf nicht überschritten werden.
Lomitapid	Bei Patienten mit HoFH darf eine Tagesdosis von 10 mg/40 mg Ezetimib/Simvastatin nicht überschritten werden.
Daptomycin	Es ist in Erwägung zu ziehen, 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 täglich werden nicht empfohlen.
Grapefruitsaft	Der Genuss von Grapefruitsaft ist während der Therapie mit Ezetimib/Simvastatin zu vermeiden.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Ezetimib/Simvastatin

Ezetimib/Simvastatin

Niacin

In einer Studie mit 15 gesunden Erwachsenen bedingte die gleichzeitige Gabe von Ezetimib/Simvastatin (10 mg/20 mg pro Tag über 7 Tage) und Nikotinsäure mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (1.000 mg über 2 Tage und 2.000 mg über 5 Tage, jeweils nach einem fettreduzierten Frühstück) eine leichte Erhöhung der mittleren AUCs von Niacin (22%) und Nicotinsäure (19%). In der gleichen Studie wurde durch die gleichzeitige Gabe von Nicotinsäure die mittleren AUCs von Ezetimib (9%), Gesamt-Ezetimib (26%), Simvastatin (20%) und Simvastatinsäure (35%) leicht erhöht (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 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 Kreatin-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 um das 3,4-Fache vergrößert (Bereich: 2,3- bis 7,9-Fache), verglichen mit einer gesunden Kontrollpopulation, die Ezetimib alleine erhielt, aus einer anderen Studie (n = 17). In einer weiteren Studie wies ein Patient nach einer Nierentransplantation mit schwerer Nierenfunktionsstörung, der Ciclosporin und zahlreiche andere Arzneimittel erhielt, eine um das 12-Fache erhöhte Gesamt-Ezetimib-Exposition auf, im Vergleich zu den anderen Kontrollpersonen, die Ezetimib alleine einnahmen. In einer zweiphasigen Crossover-Studie mit 12 Probanden führte die Gabe von 20 mg Ezetimib/Tag über 8 Tage und einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin am 7. Tag im Mittel zu einer Vergrößerung der AUC von Ciclosporin um 15% (Bereich: Verkleinerung um 10% bis Vergrößerung um 51%), verglichen mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin allein. Es stehen keine Daten aus kontrollierten Studien über die Veränderung der Ciclosporin-Exposition durch die gemeinsame Anwendung mit Ezetimib bei Patienten nach einer Nierentransplantation zur Verfügung.

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 ungefähr um das 1,5- bzw. 1,7-Fache. Auch wenn diese Erhöhungen als klinisch nicht signifikant betrachtet werden, ist die gleichzeitige Gabe von Ezetimib/Simvastatin mit Gemfibrozil kontraindiziert. Ebenfalls wird die gleichzeitige Gabe mit anderen Fibraten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Simvastatin

Simvastatin ist ein Substrat von Cytochrom P450 3A4. Potente Hemmer 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 10-fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure (wirksamer Betahydroxysäure-Metabolit). Telithromycin führte zu einer 11-fachen 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 mit Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ist eine Behandlung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC ca. um das

5-Fache oder mehr erhöhen) unvermeidbar, muss die Therapie mit Ezesim während der Behandlungsdauer unterbrochen werden (und die Anwendung eines anderen Statins in Erwägung gezogen werden).

Vorsicht ist geboten, 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 Gabe von Ticagrelor und Simvastatin erhöhte C_{max} von Simvastatin um 81% und die AUC um 56% sowie C_{max} der Simvastatinsäure um 64% und die AUC um 52%, wobei es einzelne Erhöhungen um das 2- bis 3-Fache gab. Die gleichzeitige Gabe von Ticagrelor mit Simvastatin-Dosen über 40 mg täglich kann zu Nebenwirkungen von Simvastatin führen und ist gegen den potenziellen Nutzen abzuwägen. Simvastatin hatte keinen Einfluss auf die Plasmaspiegel von Ticagrelor. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Simvastatin-Dosen von mehr als 40 mg wird nicht empfohlen.

Fluconazol

Selten wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin und Fluconazol über Fälle von Rhabdomyolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse wird durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin erhöht. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Obwohl der Mechanismus nicht vollständig geklärt ist, vergrößert Ciclosporin die AUC von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern. Dieser Anstieg der AUC von Simvastatinsäure ist vermutlich teilweise auf eine Hemmung von CYP3A4 und/oder von OATP1B1 zurückzuführen.

Danazol

Das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse ist durch die gleichzeitige Anwendung von Danazol 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 Ezesim während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Amiodaron

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Gabe von 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 darf daher 10 mg/20 mg pro Tag bei Patienten, die gleichzeitig Amiodaron-hältige Arzneimittel erhalten, nicht überschritten werden.

Kalziumkanalblocker

Verapamil

Das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil und 40 mg oder 80 mg Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In einer Pharmakokinetik-Studie führte eine gleichzeitige Anwendung 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 darf daher 10 mg/20 mg pro Tag bei Patienten, die gleichzeitig mit Verapamil behandelt werden, nicht überschritten werden.

Diltiazem

Das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem und 80 mg Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In einer Pharmakokinetik-Studie führte die gleichzeitige Anwendung mit Diltiazem zu einer 2,7-fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Ezetimib/Simvastatin darf daher 10 mg/20 mg pro Tag bei Patienten, die gleichzeitig mit Diltiazem behandelt werden, nicht überschritten werden.

Amlodipin

Für Patienten unter Amlodipin, die gleichzeitig Simvastatin erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Myopathien. In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin zu einer ca. 1,6-fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure. Die Dosis von Ezetimib/Simvastatin darf daher 10 mg/20 mg pro Tag bei Patienten, die gleichzeitig mit Amlodipin behandelt werden, nicht überschritten werden.

Lomitapid

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse kann durch die gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und Simvastatin erhöht sein (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deshalb darf bei Patienten mit HoFH eine Dosis von Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg nicht überschritten werden, sofern diese gleichzeitig Lomitapid erhalten.

Moderate CYP3A4 Inhibitoren

Patienten, die gleichzeitig mit Ezetimib/Simvastatin (vor allem in hohen Dosen) andere Arzneimittel einnehmen, die bei therapeutischer Dosierung moderate CYP3A4 Inhibitoren sind, könnten ein erhöhtes Myopathierisiko haben.

Inhibitoren des OATP1B1-Transportproteins

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

BCRP (Brustkrebs-Resistenz Protein – „Breast Cancer Resistant 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 ist daher während der Therapie mit Ezetimib zu vermeiden.

vermeiden.

Colchizin

Es liegen Berichte über Myopathie und Rhabdomyolyse bei gleichzeitiger Anwendung von Colchizin und Simvastatin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Enge klinische Überwachung der Patienten, die eine Kombination dieser Arzneimittel anwenden, wird empfohlen.

Rifampicin

Da Rifampicin ein starker Induktor des CYP3A4 ist, kann bei Patienten unter Dauertherapie mit Rifampicin (z.B. bei Behandlung einer Tuberkulose) ein Wirksamkeitsverlust von Simvastatin auftreten. In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden war unter gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin die AUC für Simvastatin-Säure 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.

Antikoagulanzen

In einer Studie mit 12 männlichen Probanden 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 einer Warfarin- oder Fluindion-Therapie berichtet, die zusätzlich Ezetimib erhielten. Bei zusätzlicher Gabe von Ezetimib/Simvastatin zu Warfarin, einem anderen Antikoagulans vom Cumarin-Typ oder Fluindion ist die International Normalized Ratio (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 P450 3A4 metabolisierten Substanzen erwartet.

Orale Antikoagulanzen

In zwei klinischen Studien, von denen die eine mit Probanden, die andere mit Patienten mit Hypercholesterinämie durchgeführt wurde, führte Simvastatin 20-40 mg/Tag zu einer moderaten Wirkungsverstärkung von Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ. Die Prothrombinzeit, angegeben als 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 wurde sehr selten über

Fälle von Erhöhungen der INR berichtet. Daher ist bei Patienten, die Cumarin-Derivate einnehmen, die Prothrombinzeit vor Beginn einer Therapie mit Ezesim und danach in häufigen Abständen zu bestimmen, um sicherzustellen, dass keine signifikanten Veränderungen der Prothrombinzeit auftreten.

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 Ezesim geändert oder Ezesim abgesetzt, ist dieselbe Vorgehensweise einzuhalten. Die Therapie mit Simvastatin wurde nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit bei Patienten, die keine Antikoagulanzen 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, hat 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. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Kombinationstherapie haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Simvastatin

Die Sicherheit von Simvastatin bei Schwangeren wurde nicht untersucht. Mit Simvastatin wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit Schwangeren durchgeführt. Selten wurde über kongenitale Anomalien nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren berichtet. 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 2,5-fache oder größere Zunahme kongenitaler Anomalien im Vergleich zu der für eine Gesamtpopulation zu erwartenden Häufigkeit auszuschließen.

Obwohl es keine Hinweise dafür gibt, dass die Inzidenz kongenitaler Anomalien bei Kindern, deren Mütter mit Simvastatin oder einem anderen eng verwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor eingenommen hatten, von jener in der Gesamtpopulation beobachteten, abweicht, kann eine Behandlung der Mutter mit Simvastatin beim Fetus die Spiegel der Mevalonsäure senken, die als Vorstufe in 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 Ezesim muss für die Dauer der Schwangerschaft unterbrochen werden, oder bis eine Schwangerschaft definitiv ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt 4.3).

Ezetimib

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

Stillzeit

Ezetimib/Simvastatin darf während der Stillzeit nicht angewendet werden. Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass Ezetimib in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob die Wirkstoffe von Ezesim in die menschliche Muttermilch übertreten (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 wurde bei ungefähr 12.000 Patienten in klinischen Studien untersucht.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Ezetimib/Simvastatin bei Patienten, die mit der Wirkstoffkombination behandelt wurden (n = 2.404) häufiger als bei Patienten unter Placebo (n = 1.340) beobachtet, in klinischen Studien mit Ezetimib oder Simvastatin bei Patienten unter Behandlung mit der Wirkstoffkombination (n = 9.595) häufiger als unter einer Monotherapie mit Statinen (n = 8.883) beobachtet. Dies wurde auch nach Markteinführung bei Anwendung von Ezetimib/Simvastatin oder Ezetimib oder Simvastatin berichtet. Diese Nebenwirkungen sind in der unten angeführten Tabelle nach Systemorganklasse und Häufigkeit angegeben.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind wie folgt angegeben:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100, < 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000, < 1/100$

Selten: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Sehr selten: $< 1/10.000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Thrombozytopenie, Anämie	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Anaphylaxie	Sehr selten
	Überempfindlichkeit	Nicht bekannt
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Verminderter Appetit	Nicht bekannt
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Schlafstörungen, Schlaflosigkeit	Gelegentlich
	Depression	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien	Gelegentlich

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
	Periphere Neuropathie, Gedächtnisschwäche, Myasthenia gravis	Nicht bekannt
<i>Augenerkrankungen</i>	Verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung	Selten
	Okuläre Myasthenie	Nicht bekannt
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Hitzewallungen, Hypertonie	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Husten, Dyspnoe, interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Abdominalschmerzen, Abdominalbeschwerden, Schmerzen im Oberbauch, Dyspepsie, Blähungen, Übelkeit, Erbrechen, Spannen der Bauchdecke, Diarrhoe, trockener Mund, gastroösophageale Refluxkrankheit	Gelegentlich
	Obstipation, Pankreatitis, Gastritis	Nicht bekannt
<i>Leber und Gallenerkrankungen</i>	Hepatitis/Gelbsucht, Leberversagen mit teils tödlichem Ausgang, Cholelithiasis, Cholezystitis	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Pruritus, Ausschlag, Urtikaria	Gelegentlich
	Lichenoide Arzneimittelexantheme	Sehr selten
	Alopezie, Erythema multiforme, Angioödem	Nicht bekannt
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Myalgie	Häufig
	Arthralgie, Muskelspasmen, Muskelschwäche, Beschwerden im Bereich des Stützapparates, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen, Schmerzen im Bereich des Stützapparates	Gelegentlich
	Muskelriss	Sehr selten
	Muskelkrämpfe, Myopathie* (einschließlich Myositis), Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4); Tendinopathie, gelegentlich einschließlich Sehnenruptur, immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM)**	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Gynäkomastie	Sehr selten
	Erektile Dysfunktion	Nicht bekannt

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, starke Müdigkeit, Unwohlsein, periphere Ödeme	Gelegentlich
	Schmerzen	Nicht bekannt
<i>Untersuchungen</i>	Erhöhung von ALT und/oder AST sowie der CK im Serum	Häufig
	Erhöhung von Bilirubin, Erhöhung von Harnsäure im Blut, Erhöhung von Gamma-Glutamyltransferase, Erhöhung der INR, Protein im Urin, Gewichtsabnahme	Gelegentlich
	Erhöhung der alkalischen Phosphatase, abnorme Leberfunktionstests	Nicht bekannt

* Myopathie trat in einer klinischen Studie häufig bei Patienten unter 80 mg Simvastatin pro Tag auf, im Vergleich zu Patienten unter 20 mg Simvastatin pro Tag (1,0% bzw. 0,02%) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

** In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy - IMNM) eine autoimmunbedingte Myopathie, 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 Zeichen einer signifikanten Entzündung; Besserung 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 (n = 248) wurden Erhöhungen von ALT und/oder AST (\geq dem 3-Fachen 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 (\geq 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 Abbruchrate 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-Gruppe. Myopathie war definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung der Serumkreatinkinase (CK) um das \geq 10-Fache des ULN oder als zwei aufeinanderfolgende Erhöhungen der Serumkreatinkinase (CK) um das \geq 5 bis $<$ 10-Fache des ULN. Die Inzidenz einer Rhabdomyolyse betrug 0,1% in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 0,2% in der Simvastatin-Gruppe.

Rhabdomyolyse war definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung der Serumkreatinkinase (CK) um das \geq 10-Fache des ULN mit einem Nachweis auf eine Nierenschädigung oder als zwei aufeinanderfolgende Erhöhungen

der Serumkreatinkinase (CK) um das ≥ 5 bis < 10 -Fache des ULN mit Nachweis auf eine Nierenschädigung oder mit einer Serumkreatinkinase (CK) von ≥ 10.000 IE/L ohne Nachweis auf eine Nierenschädigung. Die Inzidenz einer konsekutiven Erhöhung der Transaminasenwerte (\geq dem 3-Fachen des ULN) betrug 2,5% in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 2,3% in der Simvastatin-Gruppe (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen, die Gallenblase betreffend, wurden bei 3,1% der Patienten in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe im Vergleich zu 3,5% der Patienten in der Simvastatin-Gruppe 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 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 [ULN]) 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.

Untersuchungen

In Studien zur Koadministration betrug die Inzidenz klinisch bedeutender Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT und/oder AST \geq dem 3-Fachen des oberen Normwerts in Folge) 1,7% bei Patienten unter Ezetimib/Simvastatin. Diese Erhöhungen waren im Allgemeinen asymptomatisch, standen nicht im Zusammenhang mit einer Cholestase und kehrten nach Absetzen der Therapie oder fortgesetzter Behandlung auf den Ausgangswert zurück (siehe Abschnitt 4.4).

Klinisch bedeutende Erhöhungen der CK (\geq dem 10-Fachen 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: Angioödem, Lupus-ähnliches Syndrom, Polymyalgia rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, Arthritis und Arthralgie, Urtikaria, Photosensitivität, Fieber, Gesichtsrötung, Dyspnoe und allgemeines Krankheitsgefühl.

Erhöhungen von HbA1c und Nüchtern-glucosespiegel wurden im Zusammenhang mit Statinen, einschließlich Simvastatin, berichtet.

Selten wurde nach Markteinführung im Zusammenhang mit der Einnahme von Statinen einschließlich Simvastatin über kognitive Beeinträchtigungen (z.B. Gedächtnisverlust, Vergesslichkeit, Amnesie, Gedächtnisstörung, 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.

Über folgende zusätzliche Nebenwirkungen wurde bei einigen Statinen berichtet:

- Schlafstörungen, einschließlich Alpträume
- Sexuelle Dysfunktion
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit wird davon abhängen, ob Risikofaktoren vorliegen (Nüchtern-Glukose $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m² erhöhte Triglyzeride, Hypertonie in der Anamnese) oder nicht.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Ezetimib/Simvastatin

Im Fall einer Überdosierung sind symptomatische und unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Eine Koadministration von Ezetimib (1.000 mg/kg) und Simvastatin (1.000 mg/kg) wurde von Mäusen und Ratten in Untersuchungen zur akuten Toxizität nach oraler Gabe gut vertragen. Bei diesen Tieren wurden keine klinischen Anzeichen einer toxischen Wirkung beobachtet. Die geschätzte orale LD₅₀ 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 an 15 Probanden bis zu 14 Tage, bzw. 40 mg/Tag an 18 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie bis zu 56 Tage im Allgemeinen gut vertragen. Es wurden wenige Fälle von Überdosierung gemeldet, wobei die meisten nicht mit unerwünschten Ereignissen einhergingen. Die gemeldeten unerwünschten Ereignisse waren nicht schwerwiegend.

Bei Tieren wurden nach oral verabreichten Einzeldosen von 5.000 mg Ezetimib/kg an Ratten und Mäuse sowie von 3.000 mg Ezetimib/kg an Hunde keine toxischen Effekte beobachtet.

Simvastatin

Über einige Fälle von Überdosierung wurde 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: Arzneimittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, Kombinationen; HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen

ATC-Code: C10BA02

Ezesim (Ezetimib/Simvastatin) ist ein lipidsenkendes Arzneimittel, das selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmt und die endogene Cholesterinsynthese hemmt.

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 Einnahme wirksam und seine Wirkungsweise unterscheidet sich von der anderer Klassen von cholesterinsenkenden Stoffen (z.B. Statine, Anionenaustauscher [Harze], Fibrinsäurederivate und Phytosterine). Der molekulare Angriffspunkt von Ezetimib ist das für den Sterol-Transport verantwortliche Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), das 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 2-wöchigen klinischen Studie mit 18 Patienten mit Hypercholesterinämie hemmte Ezetimib, im Vergleich zu Placebo, die intestinale Cholesterinresorption um ca. 54%.

Es wurden eine Reihe nicht-klinischer Untersuchungen durchgeführt, um die Selektivität von Ezetimib zur Hemmung der Cholesterinresorption zu bestimmen. Ezetimib hemmte die Resorption von radioaktiv markiertem [¹⁴C]Cholesterin ohne Wirkung auf die Resorption von Triglyzeriden, Fettsäuren, Gallensäuren, Progesteron, Ethinylestradiol oder den fettlöslichen Vitaminen A und D.

Simvastatin

Nach Einnahme wird Simvastatin, ein inaktives Lacton, in der Leber zur entsprechenden 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, einem 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 während 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, Triglyzeride und non-HDL-Cholesterin sowie einer Erhöhung von HDL-Cholesterin bei Patienten mit Hypercholesterinämie.

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

Es wurde gezeigt, dass Ezetimib/Simvastatin das Auftreten von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte reduziert.

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 (ACS; entweder akuter Myokardinfarkt [MI] oder instabile Angina pectoris [AP]) in die Studie eingeschlossen wurden. Patienten mit akutem Koronarsyndroms, die nicht mit einer lipidsenkenden Therapie vorbehandelt waren, hatten einen LDL-Cholesterin von ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l) und Patienten die bereits mit einer lipidsenkenden Therapie vorbehandelt waren, hatten ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ 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 über 6,0 Jahren nachbeobachtet.

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 63,6 Jahre, 76% waren Männer, 84% waren kaukasischer Abstammung und 27% waren Diabetiker. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlussereignisses lag der durchschnittliche LDL-Cholesterinwert bei Patienten unter lipidsenkender Therapie ($n = 6.390$) bei 80 mg/dl (2,1 mmol/l) und bei Patienten ohne lipidsenkender Vortherapie ($n = 11.594$) bei 101 mg/dl (2,6 mmol/l). Vor der stationären Aufnahme aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (Studieneinschlussereignis) erhielten 34% der Patienten eine Vortherapie mit einem Statin. Nach einem Jahr lag der LDL-Cholesterinwert bei Patienten unter fortlaufender Behandlung bei 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) in der Simvastatin-Gruppe. Bei den Patienten unter fortlaufender Studienmedikation wurden grundsätzlich die Lipidwerte erhoben.

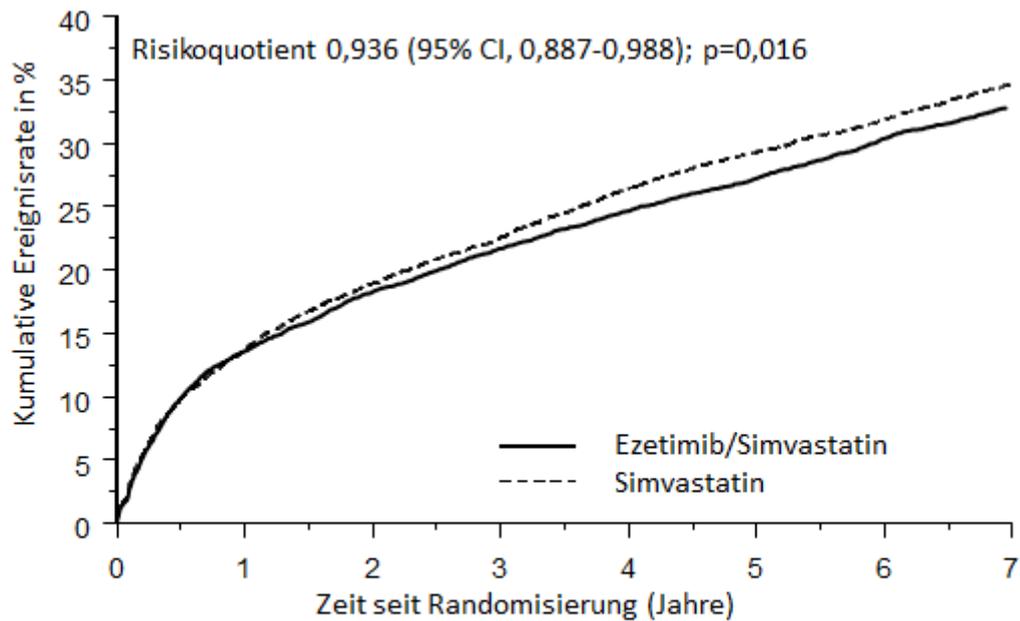
Der primäre Endpunkt war eine Kombination der Ereignisse kardiovaskulärer Tod, schwerwiegende koronare Ereignisse (MCE; definiert als nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nachgewiesene instabile Angina pectoris mit erforderlicher stationärer Einweisung oder jegliche Art der Revaskularisierung mindestens 30 Tage nach Randomisierung) und nicht-tödlichem Schlaganfall. Die Studie zeigte, dass die Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin hinsichtlich der Reduktion von Ereignissen des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, schwerwiegenden koronaren Ereignissen (MCE) sowie nicht-tödlichem Schlaganfall im Vergleich zu einer Behandlung mit Simvastatin allein einen zusätzlichen Nutzen aufweist (Reduktion des relativen Risikos 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 (KM-Ereignisrate nach 7 Jahren von 34,67%) in der Simvastatin-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 von 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.

Der Behandlungseffekt 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, schwerwiegenden koronaren Ereignissen sowie nicht-tödlichem Schlaganfall



Risikopatienten		0	1	2	3	4	5	6	7
Ezetimib/Simvastatin	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906	
Simvastatin	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857	

Tabelle 2: Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse in der Behandlungsgruppe aller randomisierter Patienten in IMPROVE-IT-Studie

Ergebnis	Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg ^a (n = 9.067)		Simvastatin 40 mg ^b (n = 9.077)		Risiko- quotient (95% CI)	p-Wert
	n	K-M% ^c	n	K-M% ^c		
Primärer kombinierter Wirksamkeitsendpunkt						
(kardiovaskulärer Tod, schwerwiegende 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						
KHK Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, dringende koronare Revaskularisierung nach 30 Tagen	1.322	17,52%	1.448	18,88%	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Schwerwiegende 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 und 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
Schwerwiegende 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 ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Hämorrhagischer Schlaganfall ^d	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Tod (jegliche 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

Primäre Hypercholesterinämie

In einer doppelblinden, placebokontrollierten 8-wöchigen Studie wurden 240 Patienten mit Hypercholesterinämie untersucht, die bereits Simvastatin als Monotherapie erhielten, 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). Nach der Randomisierung erhielten sie entweder 10 mg Ezetimib oder Placebo zusätzlich zu ihrer laufenden Simvastatin-Therapie. Von den mit Simvastatin behandelten Patienten, die bei Studienbeginn über dem Zielwert für LDL-Cholesterin lagen (etwa 80%), erreichten bei Studienende signifikant mehr Patienten unter Ezetimib mit Simvastatin den LDL-Cholesterin-Zielwert (76%) als 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 Simvastatin signifikant die Werte von Gesamtcholesterin, Apolipoprotein B und Triglyzeriden im Vergleich zu Placebo mit Simvastatin.

In einer multizentrischen, doppelblinden, Studie über 24 Wochen wurden 214 Patienten mit

Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen, die mit Thiazolidindionen (Rosiglitazon oder Pioglitazon) über mindestens 3 Monate und 20 mg Simvastatin über mindestens 6 Wochen behandelt wurden und deren LDL-Cholesterinwert im Mittel bei 2,4 mmol/l (93 mg/dl) lag. Nach der Randomisierung erhielten sie entweder 40 mg Simvastatin oder in Kombination jene Wirkstoffe, die Ezetimib/Simvastatin 10 mg/20 mg entsprechen.

Ezetimib/Simvastatin 10 mg/20 mg war signifikant wirksamer als die doppelte Simvastatin-Dosis von 40 mg in Bezug auf eine über die bereits mit 20 mg Simvastatin erreichte Reduktion hinausgehende 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%). Die Ergebnisse hinsichtlich der Werte von HDL-Cholesterin und Triglyzeriden unterschieden sich nicht signifikant zwischen 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, 12-wöchigen 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 jenen 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: Das Ansprechen auf Ezetimib/Simvastatin von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (mittlere Veränderung^a in % zum Ausgangswert [unbehandelt]^b)

Therapie (Tagesdosis)	N	Gesamt-Cholesterin	LDL-Cholesterin	HDL-Cholesterin	Triglyzeride ^a
Gepoolte Daten (alle Dosen von Ezetimib/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
<u>Ezetimib/Simvastatin pro Dosis</u>					
10 mg/10 mg	87	-32	-46	+9	-21
10 mg/20 mg	86	-37	-51	+8	-31
10 mg/40 mg	89	-39	-55	+9	-32
10 mg/80 mg	91	-43	-61	+6	-28
<u>Simvastatin pro Dosis</u>					
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, % Median-Veränderung vom Ausgangswert

b Ausgangswert – keine Behandlung mit einem lipidsenkenden Arzneimittel

- c Gepoolte Dosen von Ezetimib/Simvastatin (10 mg/10 mg – 10 mg/80 mg) senkten im Vergleich zu Simvastatin signifikant die Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeriden und erhöhten die Werte von HDL-Cholesterin signifikant im Vergleich zu Placebo.

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, doppelblind kontrollierten klinischen Studie (ENHANCE) wurden 720 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie randomisiert, wovon 357 Ezetimib 10 mg in Kombination mit 80 mg Simvastatin sowie 363 Simvastatin 80 mg über einen Zeitraum von 2 Jahren erhielten. Der primäre Endpunkt der Studie war den Effekt der Kombinationstherapie Ezetimib/Simvastatin auf die Intima-Media-Dicke (IMT) der Arteria carotis zu untersuchen und ihn mit dem Effekt der Simvastatin Monotherapie zu vergleichen. Wie dieser Surrogatmarker die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität beeinflusst, konnte noch nicht gezeigt werden.

Wie die Ultraschalluntersuchung (B Mode) zeigte, gab es zwischen den beiden Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede im primären Endpunkt (Änderung der mittleren IMT aller sechs Karotidensegmente). Während der zweijährigen Studiendauer erhöhte sich die Intima-Media-Dicke um 0,0111 mm in der Gruppe der Kombinationstherapie Ezetimib 10 mg und Simvastatin 80 mg beziehungsweise um 0,0058 mm in jener, die nur Simvastatin 80 mg erhielt (mittlere IMT der Karotiden zu Baseline: 0,68 mm bzw. 0,69 mm). Ezetimib 10 mg in Kombination mit Simvastatin 80 mg senkte LDL-C, Gesamtcholesterin, Apo B, und Triglyzeride signifikant verglichen mit Simvastatin 80 mg. Die prozentuelle Zunahme an HDL-C war in beiden Behandlungsarmen ähnlich. Die Nebenwirkungen, über die für die Kombination Ezetimib 10 mg und Simvastatin 80 mg berichtet wurde entsprachen ihrem bekannten Sicherheitsprofil.

In zwei groß angelegten, placebokontrollierten klinischen Studien, der Scandinavian Simvastatin Survival Study (20-40 mg; n = 4.444 Patienten) und der Heart Protection Study (40 mg; n = 20.536 Patienten) wurden die Wirkungen einer Simvastatintherapie 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, nicht letaler Myokardinfarkte und Schlaganfälle sowie der Notwendigkeit koronarer und nicht koronarer revaskularisierender Eingriffe.

Die Studie „Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH)“ verglich die Wirkung einer Behandlung mit Simvastatin 80 mg mit jener mit 20 mg (mediane Nachbeobachtung 6,7 Jahre) auf wichtige vaskuläre Ereignisse („Major Vascular Events“ (MVE), definiert als KHK mit Todesfolge, nicht tödlicher Myokardinfarkt, koronare Eingriffe zur Revaskularisation, nicht tödlicher Schlaganfall oder Schlaganfall mit Todesfolge, periphere Eingriffe zur Revaskularisation) bei 12.064 Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Krankengeschichte.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich dieser Ereignisse: Simvastatin 20 mg (n = 1.553; 25,7%) vs Simvastatin 80 mg (n = 1.477; 24,5%); RR 0,94; 95% KI: 0,88-1,01. Der absolute Unterschied der LDL-Cholesterinwerte betrug zwischen beiden Gruppen im Verlauf der Studie $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Das Sicherheitsprofil war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich, mit Ausnahme der Häufigkeit von Myopathien, die bei Patienten mit Simvastatin 80 mg ca. 1,0% betrug im Vergleich zu Patienten mit Simvastatin 20 mg mit 0,02%. Etwa die Hälfte dieser Myopathiefälle ereignete sich im ersten Jahr der Behandlung. Die Häufigkeit von Myopathien lag in den folgenden Jahren bei jeweils ca. 0,1%.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

In einer doppelblinden, randomisierten, 12-wöchigen Studie wurden Patienten mit klinischer und/oder genotypischer Diagnose einer HoFH 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 (10 mg/40 mg und 10 mg/80 mg gepoolt, n = 9) führte zu einer Senkung des LDL-Cholesterinwerts um 23%, verglichen mit dem Ausgangswert unter 40 mg Simvastatin.

Bei jenen Patienten, die eine Koadministration von 10 mg Ezetimib und 80 mg Simvastatin (n = 5) erhielten, kam es zu einer Senkung des LDL-Cholesterinwerts um 29%, verglichen mit dem Ausgangswert unter 40 mg Simvastatin.

Prävention schwerwiegender 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 bei Studienbeginn eine Dialyse erhielt. Insgesamt wurden 4.650 Patienten der Ezetimib/Simvastatin 10 mg/20 mg Gruppe 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. Diejenigen Patienten, die nicht dialysiert wurden, wiesen eine mittlere glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von 26,5 ml/min/1,73 m² auf. Es gab keine Einschlusskriterien hinsichtlich der Lipidparameter. Zu Studienbeginn betrug die mittlere LDL-C Konzentration 108 mg/dl. Einschließlich der Patienten, die keine Studienmedikation mehr einnahmen, betrug nach einem Jahr Behandlungsdauer die Reduktion des LDL-C Spiegels 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 „schwerwiegender 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 Placebo (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 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 schwerwiegenden vaskulären Ereignissen signifikant mit einer relativen Risikoreduktion von 16% (p = 0,001) senkte (749 Patienten mit Ereignissen in der Placebogruppe 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 schwerwiegenden 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 eines Schlaganfalls und jeglicher Revaskularisierung. Bezüglich nicht-tödlichem Myokardinfarkt und Herztod besteht ein nicht signifikanter, numerischer Vorteil von Ezetimib/Simvastatin gegenüber Placebo.

Tabelle 4: Schwerwiegende vaskuläre Ereignisse bei allen in SHARP^{a)} randomisierten Patienten aufgeführt nach Behandlungsgruppe

Ereignisse	Ezetimib/ Simvastatin 10 mg/20 mg (n = 4.650)	Placebo (n = 4.620)	Relatives Risiko (95% KI)	P-Wert
Schwerwiegende 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
Schwerwiegende atherosklerotische Ereignisse (MAE) ^{b)}	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

- a) Intention-to-treat Analyse aller 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-tödlicher Myokardinfarkt (MI), kardialer, koronar bedingter Tod, nicht hämorrhagischer Schlaganfall oder jegliche Revaskularisierung

Die mit Ezetimib/Simvastatin erzielte absolute Senkung von LDL-Cholesterol war bei den Patienten, die zu Anfang der Studie niedrige LDL-C Spiegel hatten oder bei Dialysepatienten im Vergleich zu den übrigen Patienten geringer. Die Risikoreduktion dieser beiden Patientengruppen war entsprechend vermindert.

Aortenstenose

Die „Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis“ Studie (SEAS) war eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit einer mittleren Dauer von 4,4 Jahren, durchgeführt an 1873 Patienten mit asymptomatischer Aortenstenose (AS), wobei die mit Hilfe von Doppler Schall dokumentierte Aorten-Peak Flow-Geschwindigkeit im Bereich von 2,5 bis 4,0 m/sec lag.

Nur Patienten, bei denen erachtet wurde, dass sie keiner Statintherapie bedürfen um das atherosklerotische kardiovaskuläre Risiko zu senken, wurden eingeschlossen.

Die Patienten wurden 1:1 randomisiert, um entweder täglich Placebo oder die Kombination von Ezetimib 10 mg und Simvastatin 40 mg zu erhalten.

Der primäre Endpunkt umfasste das Auftreten bedeutender kardiovaskulärer Ereignisse (MCE) bestehend aus Tod (kardiovaskulär bedingt), chirurgischem Aortenklappenersatz, kongestiver Herzinsuffizienz als Folge einer progressiven Aortenstenose, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Koronare Bypass Operation (CABG), Perkutane Koronare Intervention (PCI), Hospitalisierung auf Grund einer instabilen Angina pectoris und nicht hämorrhagischem Schlaganfall. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren Teil der primären Endpunkt-Kategorie.

Verglichen mit Placebo konnte Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg das Risiko des Auftretens bedeutender kardiovaskulärer Ereignisse (MCE) nicht signifikant reduzieren. Der primäre Endpunkt trat in der Ezetimib/Simvastatin Gruppe bei 333 Patienten (35,3%) ein, in der Placebo-Gruppe bei 355 Patienten (38,2%) (Hazard-Ratio in der Ezetimib/Simvastatin Gruppe 0,96; 95% Konfidenzintervall, 0,83 bis 1,12 p = 0,59). Ein Aortenklappenersatz wurde im Ezetimib/Simvastatin-Arm bei 267 Patienten (28,3%), im Placebo-Arm bei 278 Patienten (29,9%) durchgeführt (Hazard-Ratio, 1,00; 95% CI, 0,84 bis 1,18; p = 0,97). In der

Ezetimib/Simvastatin Behandlungsgruppe litten weniger Patienten unter ischämischen kardiovaskulären Ereignissen (n = 148) als in der Placebo-Gruppe (n = 187) (Hazard-Ratio, 0,78; 95% CI, 0,63 bis 0,97; p = 0,02), hauptsächlich bedingt durch die geringere Anzahl jener Patienten, bei denen eine koronare Bypass Operation durchgeführt wurde.

Krebserkrankungen traten häufiger in der Ezetimib/Simvastatin Gruppe auf (105 versus 70; p = 0,01). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unsicher, da sich in der größeren SHARP-Studie die Gesamtzahl der Krebsfälle nicht unterschied (438 in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe versus 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), so dass die Beobachtung aus der SEAS-Studie weder durch die SHARP-Studie noch durch die IMPROVE-IT-Studie bestätigt werden konnte.

Kinder und Jugendliche

In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie wurden 142 Buben (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 in Kombination mit Simvastatin (10, 20 oder 40 mg) oder Simvastatin allein (10, 20 oder 40 mg), danach 27 Wochen Ezetimib in Kombination mit 40 mg Simvastatin oder 40 mg Simvastatin allein sowie im Anschluss in einer offenen Studienverlängerung 20 Wochen Ezetimib in Kombination 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. In der Woche 33 stimmten die Ergebnisse mit den Werten in Woche 6 überein, wobei signifikant mehr Patienten unter Ezetimib in Kombination 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. In Woche 53, am Ende der offenen Studienverlängerung, blieben die Wirkungen auf die Lipidparameter 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 das Referenzarzneimittel, das Ezetimib/Simvastatin enthält, eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Indikation Hypercholesterinämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei der gemeinsamen Gabe von Ezetimib und Simvastatin wurde keine klinisch 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 Form von 10 mg-Tabletten verabreicht 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 4 weitere aktive Metaboliten als Hauptmetaboliten von Simvastatin zu finden.

Das Plasmaprofil der aktiven als auch Gesamt-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 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, der vom Blutfluss in der Leber abhängig ist. Die Leber ist der primäre Wirkort des Wirkstoffs mit nachfolgender Ausscheidung von Wirkstoffäquivalenten über die Galle. Daraus resultiert eine niedrige Verfügbarkeit der wirksamen Substanz im systemischen Kreislauf.

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

Elimination

Ezetimib

Nach oraler Gabe einer radioaktiv markierten Dosis von 20 mg [¹⁴C]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 verabreichten 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 einer radioaktiv markierten Dosis Simvastatin 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 von Gesamt-Ezetimib unterscheidet sich bei Jugendlichen und Erwachsenen nicht. Pharmakokinetische Daten für Kinder unter 10 Jahren liegen noch nicht vor. Klinische Erfahrungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen umfassen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder Sitosterinämie (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 war die AUC für Gesamt-Ezetimib bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5 oder 6) ca. 1,7-mal größer als bei Probanden. In einer 14-tägigen Studie mit Mehrfachdosierungen (10 mg pro Tag) bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7-9) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib am 1. und am 14. Tag ca. 4-mal größer als bei Probanden. Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da die Folgen einer erhöhten Exposition mit Gesamt-Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder mit schwerer Leberfunktionsstörung (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 war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung (n = 8; mittlere Kreatin-Clearance \geq 30 ml/min) im Vergleich zu Probanden (n = 9) um das ca. 1,5-Fache vergrößert (siehe Abschnitt 4.2).

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

Simvastatin

In einer klinischen Studie zeigte sich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatin-Clearance < 30 ml/min), dass nach Einmalgabe von einem eng verwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor die Plasmaspiegel der Gesamtinhibitoren etwa 2-mal 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 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-Allel und 221% bei homozygoten Trägern (CC), bezogen auf jene 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 für eine verstärkte Exposition von Simvastatinsäure, welche 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 einer 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 einer Exposition mit Dosen auf, die um ein Vielfaches über der humantherapeutischen Dosis lagen (ca. 20-fache AUC-Konzentration für Statine und 1.800-fache AUC-Konzentration für den aktiven Metaboliten). Es fanden sich keine Hinweise auf einen Einfluss der gemeinsamen Gabe von Ezetimib auf das myotoxische Potenzial von Simvastatin.

Bei Hunden wurden nach der gleichzeitigen Gabe von Ezetimib und Statinen Effekte auf die Leber bei geringer Exposition (\leq 1 der AUC beim Menschen) beobachtet. Deutliche Anstiege der Leberenzyme (ALT, AST) ohne Anzeichen einer Gewebsnekrose wurden festgestellt.

Histopathologische Befunde der Leber (Gallenwegshyperplasie, Pigmentkumulation, mononukleäre Zellinfiltrate, verkleinerte Hepatozyten) wurden bei Hunden gefunden, die gleichzeitig Ezetimib und Simvastatin erhielten. Diese Veränderungen waren bei einer Behandlungsdauer von bis zu 14 Monaten nicht progredient. Nach Beendigung der Einnahme normalisierten sich die Leberbefunde.

Diese Ergebnisse stimmten mit jenen überein, die bei HMG-CoA-Reduktase-Hemmern beschrieben wurden bzw. 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 Zahl an 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 tierexperimentellen Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Ezetimib wurden keine Zielorgane für toxische Wirkungen identifiziert. Bei Hunden war nach 4-wöchiger Behandlung mit Ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/Tag) die Cholesterinkonzentration in der Blasengalle um das 2,5- bis 3,5-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.

Langzeituntersuchungen 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 und beeinflusste 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 tierexperimentellen Untersuchungen zu Pharmakodynamik, Toxizität bei wiederholter Gabe, 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

Butylhydroxyanisol

Zitronensäure

Croscarmellose-Natrium

Hypromellose

Lactose-Monohydrat

Magnesiumstearat

Mikrokristalline Cellulose

Propylgallat

Ascorbinsäure

Pigmentmischung PB-220001 gelb (bestehend aus Lactose-Monohydrat und Eisenoxid gelb, rot und schwarz [E 172])

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

OPA/Aluminium/PVC-Aluminium-Blisterpackungen: 2 Jahre

PVC/ACLAR-Aluminium-Blisterpackungen: 18 Monate

HDPE-Flaschen: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Alu/PVC-Aluminium-Blisterpackungen und/oder PVC/ACLAR-Aluminium-Blisterpackungen mit 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98 Multipack mit 98 (2 Kartons zu je 49), 100 oder 300 Tabletten sowie folgende Packungsgrößen HDPE-Flaschen mit Silicagel-Trocknungsmittel:

Ezesim 10/10 mg: HDPE-Flasche mit 200, 300 oder 480 Stück

Ezesim 10/20 mg: HDPE-Flasche mit 150, 200 oder 240 Stück

Ezesim 10/40 mg: HDPE-Flasche mit 100, 200 oder 250 Stück

Ezesim 10/80 mg: HDPE-Flasche mit 110, 125 oder 200 Stück

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Z.Nr. Ezesim 10/10 mg: 139064

Z.Nr. Ezesim 10/20 mg: 139063

Z.Nr. Ezesim 10/40 mg: 139062

Z.Nr. Ezesim 10/80 mg: 139061

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. August 2019

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.