ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ezetrol 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 55 mg Lactose-Monohydrat.

Ezetrol enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.
Weiße bis gebrochen weiße, kapselförmige Tabletten, ca. 2,60 mm dick, mit der Prägung „414“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Primäre Hypercholesterinämie
Ezetrol ist gemeinsam mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) als begleitende Therapie zu einer Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht-familiärer) Hypercholesterinämie angezeigt, die mit einer Statin-Therapie alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Eine Monotherapie mit Ezetrol ist als begleitende Therapie zu einer Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht-familiärer) Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen eine Therapie mit einem Statin ungeeignet erscheint oder nicht vertragen wird.

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)
Ezetrol ist gemeinsam mit einem Statin und begleitend zu einer Diät als Therapie bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie angezeigt. Die Patienten können auch weitere begleitende Therapien (z. B. LDL-Apherese) erhalten.

Homozygote Sitosterinämie (Phytosterinämie)
Ezetrol ist zusätzlich zu einer Diät als Therapie bei Patienten mit homozygoter Sitosterinämie angezeigt.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Der Patient soll bereits eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten, die auch während der Therapie mit Ezetrol fortgesetzt werden soll.

Die Anwendung erfolgt oral. Die empfohlene Dosierung beträgt 1 Tablette Ezetrol 10 mg pro Tag. Ezetrol kann zu jeder Tageszeit, unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Wird Ezetrol gemeinsam mit einem Statin eingenommen, wird entweder die empfohlene übliche Anfangsdosis verabreicht oder die bereits festgelegte, erhöhte Dosis des betreffenden Statins fortgeführt. Dabei ist die Dosierungsanleitung des jeweiligen Statins zu beachten.

Anwendung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte
Zur zusätzlichen Senkung des Risikos von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, kann Ezetrol 10 mg in Kombination mit einem Statin mit nachgewiesenem kardiovaskulären Nutzen gegeben werden.

Kombination mit gallensäurebindenden Harzen
Die Einnahme von Ezetimib erfolgt entweder mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines gallensäurebindenden Harzes.

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

Kinder und Jugendliche
Die Behandlung muss unter Aufsicht eines Facharztes eingeleitet werden.

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

Wird Ezetrol zusammen mit einem Statin verabreicht, sind die Dosierungsempfehlungen für die Anwendung des Statins bei Kindern und Jugendlichen zu befolgen.

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

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5 - 6) ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Für Patienten mit mäßiger (Child-Pugh-Score 7 - 9) oder schwerer (Child-Pugh-Score > 9) Leberinsuffizienz wird eine Therapie mit Ezetrol nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

4.3. Gegenanzeigen

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

Wird Ezetrol mit einem Statin verabreicht, beachten Sie bitte die Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels.

Eine Therapie mit Ezetrol in Kombination mit einem Statin ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Die Kombination von Ezetrol mit einem Statin ist bei Patienten mit akuter Lebererkrankung oder ungeklärter anhaltender Erhöhung der Serum-Transaminasen kontraindiziert.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wird Ezetrol mit einem Statin verordnet wird, beachten Sie bitte die Fachinformation des betreffenden Arzneimittels.

Leberenzyme
In kontrollierten Studien wurden bei Patienten, die Ezetrol zusammen mit einem Statin erhielten, Erhöhungen der Transaminasen (≥ dem Dreifachen des oberen Normwerts) beobachtet. Wird Ezetrol zusammen mit einem Statin verabreicht, sind Leberfunktionstests zu Therapiebeginn und danach entsprechend den Empfehlungen in der Fachinformation des jeweiligen Statins durchzuführen (siehe Abschnitt 4.8).

In der IMPROVE IT Studie (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) erhielten 18.144 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte randomisiert entweder einmal täglich Ezetimib/Simvastatin 10/40 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 Erhöhungen der Transaminasenwerte (≥ dem 3-fachen des oberen Normwertes [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 einmal täglich Ezetrol 10 mg in Kombination mit 20 mg Simvastatin (n = 4.650) oder Plazebo (n = 4.620) erhielten (mittlere Verlaufsbeobachtung 4,9 Jahre), betrug die Inzidenz einer konsekutiven Erhöhung der Transaminasenwerte (> dem Dreifachen des oberen Normwertes [ULN] in Folge) 0,7 % unter Ezetrol in Kombination mit Simvastatin und 0,6 % unter Plazebo (siehe Abschnitt 4.8).

Skelettmuskulatur
Nach Markteinführung von Ezetrol wurde über Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Die meisten Patienten, die eine Rhabdomyolyse entwickelten, nahmen Ezetrol gleichzeitig mit einem Statin ein. Über eine Rhabdomyolyse wurde jedoch auch sehr selten während einer Monotherapie mit Ezetrol sowie sehr selten nach Gabe von Ezetrol zusätzlich zu Arzneimitteln berichtet, von denen ein Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Rhabdomyolyse bekannt ist. Bei Verdacht auf eine Myopathie aufgrund muskulärer Symptome oder bei Diagnose einer Myopathie aufgrund einer Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase (CPK) über das 10-fache des oberen Normwerts, sind Ezetrol, das jeweilige Statin sowie alle anderen Arzneimittel, die zusätzlich verabreicht werden sofort abzusetzen. Alle Patienten, die auf Ezetrol eingestellt werden, sind über das Risiko einer Myopathie aufzuklären und darüber zu informieren, dass sie unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitteilen sollen (siehe Abschnitt 4.8).

In der IMPROVE-IT-Studie (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) erhielten 18.144 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte randomisiert einmal täglich Ezetimib/Simvastatin 10/40 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 wurde als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 10-fache des ULN oder als zwei aufeinanderfolgende Erhöhungen des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 5-fache - < 10-fache des ULN definiert. Das Auftreten einer Rhabdomyolyse betrug 0,1% in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 0,2% in der Simvastatin-Gruppe. Rhabdomyolyse wurde definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 10-fache des ULN mit Nachweis einer Nierenschädigung oder als zwei aufeinanderfolgende Erhöhungen des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 5-fache - < 10-fache des ULN mit Nachweis einer Nierenschädigung oder mit einem Serumkreatinin (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 einmal täglich Ezetrol 10 mg in Kombination mit 20 mg Simvastatin (n = 4.650) oder Plazebo (n = 4.620) erhielten (mittlere Verlaufsbeobachtung 4,9 Jahre), betrug die Inzidenz für Myopathie/Rhabdomyolyse 0,2 % unter Ezetrol in Kombination mit Simvastatin bzw. 0,1 % unter Plazebo (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

Ezetrol wurde bei Patienten unter 6 Jahren nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetrol, das zusammen mit Simvastatin verabreicht wurde, wurde bei Patienten zwischen 10 und 17 Jahren und mit heterozygoter, familiärer Hypercholesterinämie in einer kontrollierten Studien mit heranwachsenden Jungen (Tanner-Stadium II und höher) und Mädchen (mindestens ein Jahr nach der Menarche) untersucht.

In dieser limitierten kontrollierten Studie wurden generell keine Effekte auf Wachstum und sexuelle Reifung bei den heranwachsenden Jungen und Mädchen sowie keinerlei Effekte auf die Länge des Menstruationszyklus bei Mädchen festgestellt. Die Wirkung von Ezetemib auf das Wachstum und die sexuelle Reifung während einer Behandlung von mehr als 33 Wochen wurde jedoch nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetrol, das gleichzeitig mit Simvastatin in Dosen über 40 mg täglich verabreicht wurde, wurde bei Kindern und Jugendlichen zwischen 10 und 17 Jahren nicht untersucht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetrol, das gleichzeitig mit Simvastatin verabreicht wurde, wurde bei Kindern unter 10 Jahren nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Die Langzeitwirkung einer Behandlung mit Ezetrol bei Patienten unter 17 Jahren zur Reduktion der Mortalität und Morbidität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

Fibrate
Die Verträglichkeit und Wirksamkeit einer gemeinsamen Verabreichung von Ezetimib mit Fibraten ist nicht bewiesen. Besteht bei Patienten, die Ezetrol mit einem Fibrat einnehmen, der Verdacht auf eine Cholelithiasis, sind Untersuchungen der Gallenblase erforderlich und die Therapie muss abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Ciclosporin
Eine Therapie mit Ezetrol ist bei Patienten, die mit Ciclosporin behandelt werden, mit Vorsicht zu beginnen. Bei Patienten, die Ezetrol und Ciclosporin erhalten, müssen die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Antikoagulanzien
Wird Ezetrol zusätzlich zu Warfarin, einem anderen Antikoagulans vom Cumarin-Typ, oder Fluindion verabreicht, muss die International Normalized Ratio (INR) entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstiger Bestandteil
Patienten mit einer seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, mit Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-

Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In präklinischen Untersuchungen zeigte sich, dass Ezetimib das Cytochrom-P450-Enzymsystem zur Verstoffwechselung von Arzneimitteln nicht induziert. Es wurden keine klinisch bedeutenden pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Ezetimib und Arzneimitteln beobachtet, von denen bekannt ist, dass sie über Cytochrom-P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 und 3A4 oder N-Acetyltransferase metabolisiert werden.

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

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

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

Fibrate
Ärzte müssen sich bei Patienten, die Ezetrol und Fenofibrat einnehmen, bewusst sein, dass ein erhöhtes Risiko für eine Cholelithiasis und Erkrankung der Gallenblase besteht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Wird bei einem Patienten, der Ezetrol und Fenofibrat einnimmt, eine Cholelithiasis vermutet, muss die Therapie abgebrochen sowie Untersuchungen der Gallenblase durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Fenofibrat oder Gemfibrozil erhöhte sich die Konzentration von Gesamt-Ezetimib mäßig (um das ca. 1,5- bzw. 1,7-fache).

Die gleichzeitige Gabe von Ezetrol mit anderen Fibraten wurde nicht untersucht.

Fibrate können die Cholesterin Ausschüttung in die Galle erhöhen und zu einer Cholelithiasis führen. In tierexperimentellen Untersuchungen hat Ezetimib die Cholesterin-Konzentration der in der Gallenblase gespeicherten Galle manchmal erhöht, aber nicht bei allen Spezies (siehe Abschnitt 5.3). Ein lithogenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung von Ezetrol kann nicht sicher ausgeschlossen werden.

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

Ciclosporin
In einer Studie an acht Patienten, die nach einer Nierentransplantation mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min stabil auf Ciclosporin eingestellt waren, war nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib die mittlere AUC von Gesamt-Ezetimib um das 3,4-fache vergrößert (Bereich von 2,3- bis 7,9-fache Vergrößerung) verglichen mit einer gesunden Kontrollpopulation einer anderen Studie (n = 17), die Ezetimib allein erhielt. In einer anderen Studie zeigte ein Patient nach einer Nierentransplantation und

schwerer Nierenfunktionsstörung, der zahlreiche Arzneimittel einschließlich Ciclosporin erhielt, eine um das 12-fache höhere Ezetimib-Exposition im Vergleich zu den Kontrollpersonen unter Ezetimib allein. In einer zweiphasigen Crossover-Studie mit 12 Probanden führte die tägliche Gabe von 20 mg Ezetimib über 8 Tage und einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin am Tag 7 zu einer durchschnittlichen Vergrößerung der AUC von Ciclosporin um 15% (Bereich von 10%iger Verkleinerung bis 51%iger Vergrößerung) verglichen mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin allein. Es stehen keine Daten über die Veränderung der Ciclosporin-Exposition nach einer Nierentransplantation zur Verfügung. Eine Therapie mit Ezetrol sollte im Falle vorbestehender Cicloporin Therapie nur mit Vorsicht initialisiert werden. Ciclosporin Spiegel müssen im Falle von kombinierter Ezetrol und Ciclosporin Therapie monitiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulanzien
In einer Studie an 12 gesunden erwachsenen Männern hatte die gleichzeitige Anwendung von Ezetimib (10 mg einmal täglich) keine signifikante Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von Warfarin und auf die Prothrombinzeit. Nach Markteinführung wurde jedoch über Erhöhungen der International Normalized Ratio (INR) bei Patienten berichtet, die zusätzlich zur Behandlung mit Warfarin Ezetrol erhielten. Wenn Ezetrol zusätzlich zu Warfarin oder einem anderen Antikoagulanz vom Cumarin-Typ oder Fluindioneingenommen wird, ist die INR entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

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

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die gleichzeitige Gabe von Ezetrol mit einem Statin ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3); beachten Sie bitte die Fachinformation des jeweiligen Statins.

Schwangerschaft
Ezetrol darf schwangeren Frauen nur verabreicht werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.
Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ezetrol während einer Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Untersuchungen mit Ezetimib als Monotherapie ergaben keine Hinweise auf direkt oder indirekt schädliche Wirkungen im Bezug auf Schwangerschaft, embryonaler/fetaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Fahren eines Fahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen sollte bedacht werden, dass über Schwindel berichtet wurde.

4.8. Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen (Klinische Studien und Erfahrungen nach Markteinführung)
In klinischen Studien mit einer Dauer bis zu 112 Wochen wurden 2.396 Patienten mit täglich 10 mg Ezetrol allein, 11.308 Patienten in Kombination mit einem Statin behandelt bzw. 185 Patienten zusammen mit einem Fenofibrat. Nebenwirkungen waren normalerweise nur leicht und vorübergehend. Dabei war die Gesamtinzidenz der Nebenwirkungen zwischen Ezetrol und Placebo ähnlich. Ebenso war die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen unter Ezetrol mit jener von Placebo vergleichbar.

Ezetrol allein oder mit einem Statin:

Folgende Nebenwirkungen wurden bei Patienten während einer Monotherapie mit Ezetrol (n = 2.396) häufiger als unter Placebo (n = 1.159) oder bei Patienten unter einer Kombinationstherapie mit einem Statin (n = 11.308) häufiger als unter einem Statin allein (n = 9.361) beobachtet. Nebenwirkungen, welche nach Markteinführung berichtet wurden, beziehen sich auf die Anwendung von Ezetrol allein oder zusammen mit einem Statin. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Ezetrol (als Monotherapie oder zusammen mit einem Statin) beobachtet oder nach Markteinführung bei Anwendung von Ezetrol allein oder zusammen mit einem Statin gemeldet wurden, sind in Tabelle 1 angegeben. Diese Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.
Die Häufigkeit der unten aufgeführten Nebenwirkungen wird wie folgt definiert:
Sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); selten (≥1/10.000 bis <1/1.000) sehr selten (<1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1
Nebenwirkungen

Systemorganklasse Häufigkei**t**	**Nebenwirkungen**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Anaphylaxie und Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	
Nicht bekannt	Depression
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Parästhesien
Nicht bekannt	Schwindel
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Flush, Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Gelegentlich	Husten
Nicht bekannt	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Bauchschmerzen, Diarrhoe, Flatulenz
Gelegentlich	Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Übelkeit, trockener Mund, Gastritis
Nicht bekannt	Pankreatitis, Obstipation

Erkrankungen der Leber und der Gallenblase	
Nicht bekannt	Hepatitis, Cholelithiasis, Cholezystitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Pruritus, Ausschlag, Urtikaria
Nicht bekannt	Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Myalgie
Gelegentlich	Arthralgie, Muskelkrämpfe, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten
Nicht bekannt	Myopathie/Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Fatigue
Gelegentlich	Schmerzen im Brustkorb, Schmerzen; Asthenie, peripheres Ödem
Untersuchungen	
Häufig	Erhöhungen von ALT und/oder AST
Gelegentlich	CPK-Erhöhungen im Blut; Erhöhung der Gamma-glutamyltransferase, anomale Leberfunktionswerte

Ezetrol zusammen mit Fenofibrat:
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Bauchschmerzen (häufig)

In einer multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit Patienten mit gemischter Hyperlipidämie wurden 625 Patienten bis zu 12 Wochen und 576 Patienten bis zu 1 Jahr behandelt. In dieser Studie beendeten 172 Patienten, die mit Ezetrol und Fenofibrat behandelt wurden, die 12-wöchige Behandlung und 230 Patienten, die Ezetrol und Fenofibrat erhielten (einschließlich 109, die während der ersten 12 Wochen Ezetrol alleine einnahmen), beendeten die 1-jährige Behandlung. Das Design der Studie war nicht darauf ausgelegt, die Behandlungsgruppen in Bezug auf seltene Ereignisse zu vergleichen.
Die Inzidenzrate (95 % KI) klinisch bedeutender Erhöhungen der Serum-Transaminasen (mehr als das 3-fache des oberen Normwerts) betrug 4,5 % (1,9; 8,8) bei der Monotherapie mit Fenofibrat bzw. 2.7 % (1,2; 5,4) bei gleichzeitiger Gabe von Ezetrol und Fenofibrat, bereinigt um die Exposition durch die Behandlung. Korrespondierende Inzidenzraten für eine Cholezystektomie waren 0,6 % (0,0; 3,1) bei einer Monotherapie bzw. 1,7 % (0,6; 4,0) bei gleichzeitiger Gabe von Ezetrol und Fenofibrat (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

In einer weiteren Studie, die jugendliche Patienten (10 bis 17 Jahre) mit heterozygoter, familiärer Hypercholesterinämie (n=248) einschloss, wurden Erhöhungen der ALT und/oder AST (≥ 3fache des oberen Normwerts in Folge) bei 3 % (4 Patienten) in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe beobachtet, im Vergleich mit 2 % (2 Patienten) unter einer Simvastatin-Monotherapie; hinsichtlich einer CPK-Erhöhung (≥ 10fachen des oberen Normwerts) lagen die Zahlen bei 2 % (2 Patienten) bzw. 0 %. Es wurde über keinen Fall einer Myopathie berichtet.

Diese Studien waren nicht zum Vergleich selten auftretender 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 10/40 mg (n = 9.067; 6% der Patienten wurden auf Ezetimib/Simvastatin 10/80 mg hochtitriert) oder Simvastatin 40 mg (n = 9.077; 27% der Patienten wurden auf Simvastatin 80 mg hochtitriert) behandelt wurden, zeigten sich innerhalb der medianen Nachbeobachtung von 6,0 Jahren ähnliche Sicherheitsprofile bei beiden Behandlungsgruppen. Die Behandlungsabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug 10,6% bei Patienten unter Ezetimib/Simvastatin und 10,1% bei Patienten unter Simvastatin. Die Inzidenz einer Myopathie betrug 0,2% in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 0,1% in der Simvastatin-Gruppe. Myopathie war definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 10-fache des ULN oder als zwei aufeinanderfolgende Erhöhungen des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 5- < 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 des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 10-fache des ULN mit Nachweis einer Nierenschädigung oder als zwei aufeinanderfolgende Erhöhungen des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 5- < 10-fache des ULN mit Nachweis auf eine Nierenschädigung oder mit einem Serumkreatinin (CK) von ≥ 10.000 IE/l ohne Nachweis auf eine Nierenschädigung. Die Inzidenz einer konsekutiven Erhöhung der Transaminasen (≥ 3-fache 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 unter Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu 3,5% der Patienten unter Simvastatin berichtet. Die Inzidenz stationärer Einweisung 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 bei 9,5% der Patienten diagnostiziert.

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung
In der SHARP-Studie („Study of Heart and Renal Protection“) (siehe Abschnitt 5.1), in der mehr als 9.000 Patienten einmal täglich mit Ezetrol 10 mg in Kombination mit 20 mg Simvastatin (n = 4650) oder Plazebo (n = 4620) behandelt wurden, ergaben sich bei einer mittleren Verlaufsbeobachtung von 4,9 Jahren vergleichbare Sicherheitsprofile zwischen beiden Patientengruppen. In dieser Studie wurden nur schwerwiegende Nebenwirkungen sowie Therapieabbrüche aufgrund jeglicher Nebenwirkungen erfasst. Die Therapieabbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen waren vergleichbar (10,4 % der Patienten unter Ezetrol in Kombination mit Simvastatin und 9,8 % der Patienten unter Plazebo). Die Inzidenz für Myopathie/Rhabdomyolyse betrug bei den mit Ezetrol in Kombination mit Simvastatin behandelten Patienten 0,2 % und 0,1 % in der Plazebogruppe. Eine konsekutive Erhöhung der Transaminasenwerte (> dem Dreifachen des oberen Normwertes [ULN]) wurde bei 0,7 % der Patienten unter Ezetrol in Kombination mit Simvastatin und bei 0,6 % der Patienten in der Plazebogruppe 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 Ezetrol in Kombination mit Simvastatin, 9,5 % unter Plazebo), Hepatitis, Cholezystektomie oder Komplikationen durch Gallensteine oder Pankreatitis.

Laborwerte:
In kontrollierten Studien mit Ezetrol alleine war die Häufigkeit klinisch relevanter Anstiege der Serum-Transaminasen (ALT und/oder AST konsekutiv ≥ 3-fache des oberen Normwerts) zwischen Ezetimib (0,5%) und Placebo (0,3%) ähnlich. In Kombinationsstudien betrug die Häufigkeit bei Patienten, die mit Ezetrol und einem Statin behandelt wurden 1,3% und 0,4% bei jenen, die mit einem Statin alleine therapiert wurden. Diese Erhöhungen waren im Allgemeinen asymptomatisch, nicht mit einer Cholestase assoziiert und kehrten nach Absetzen oder bei Weiterführung der Therapie auf die Ausgangswerte zurück (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien wurde über CPK-Erhöhungen auf > dem 10-fachen des oberen Normwerts) bei 4 von 1674 Patienten (0,2 %) unter Ezetrol allein berichtet, verglichen mit 1 von 786 Patienten (0,1 %) unter Placebo sowie 1 von 917 Patienten (0,1 %) unter Ezetrol mit einem Statin im Vergleich zu 4 von 929

Patienten (0,4 %) unter einem Statin. Im Vergleich mit dem jeweiligen Kontrollarm (Placebo oder ein Statin allein) traten unter Ezetrol nicht vermehrt Myopathien oder Rhabdomyolysen auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,
Traisengasse 5, 1200 Wien,
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9. Überdosierung

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

Es wurde in wenigen Fällen über eine Überdosierung mit Ezetrol berichtet; die meisten davon waren nicht mit dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen verbunden. Die berichteten Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend. Im Fall einer Überdosierung sind symptomorientierte und unterstützende Maßnahmen zu ergreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10A X09

Wirkmechanismus
Ezetrol gehört einer neuen Klasse lipidsenkender Stoffe an, die selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmen. Ezetrol ist nach oraler Einnahme wirksam, wobei sich seine Wirkungsweise von jener, anderer Klassen cholesterinsenkender Stoffe unterscheidet (z. B. Statine, gallensäurebindende Harze, Fibrinsäurederivate und Phytosterine). Das molekulare Ziel von Ezetimib ist das Sterol-transportierende Protein Niemann-Pick-C1-like1 (NC1L1), das für die intestinale Aufnahme von Cholesterin und Phytosterinen verantwortlich ist.

Ezetimib lagert sich am Bürstensaum des Dünndarms an und hemmt die Cholesterinresorption, wodurch es zu einem verminderten Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber kommt; Statine hemmen die Cholesterinsynthese in der Leber, und zusammen führen diese unterschiedlichen Wirkmechanismen zu einer synergistischen Cholesterinsenkung. In einer zweiwöchigen klinischen Studie mit 18 Patienten mit Hypercholesterinämie hemmte Ezetrol die intestinale Cholesterinresorption um ca. 54 % im Vergleich zu Placebo.

Pharmakodynamische Wirkungen
Es wurde eine Reihe präklinischer Untersuchungen durchgeführt, um die selektive Wirkung von Ezetimib bei der Hemmung der Cholesterinresorption zu bestimmen. Ezetimib hemmte die Resorption von radioaktiv markiertem [^{14}C-] Cholesterin ohne Auswirkung auf die Resorption von Triglyzeriden, Fettsäuren, Gallensäuren, Progesteron, Ethinylestradiol oder der fettlöslichen Vitamine A und D.

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In kontrollierten klinischen Studien führte Ezetrol als Monotherapie oder in Kombination mit einem Statin bei Patienten mit Hypercholesterinämie zu einer signifikanten Senkung erhöhter Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B und Triglyzeriden und zu einem Anstieg des HDL-Cholesterins.

Primäre Hypercholesterinämie
In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie über 8 Wochen wurden 769 Patienten mit Hypercholesterinämie, die eine Monotherapie mit einem Statin 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) randomisiert und erhielten zusätzlich zu ihrer laufenden Statin-Therapie entweder 10 mg Ezetimib oder Placebo.

Unter den mit Statinen behandelten Patienten, deren LDL-Cholesterinwert bei Studienbeginn unter dem Zielwert lag (etwa 82 %), erreichten bei Studienende signifikant mehr Patienten den LDL-Cholesterin-Zielwert unter Ezetrol (72 %) verglichen mit den Patienten unter Placebo (19 %). Die entsprechenden Verringerungen des LDL-Cholesterins waren signifikant unterschiedlich (25 % für Ezetrol vs. 4 % für Placebo). Im Vergleich zu Placebo senkte Ezetrol als Zugabe zu einer bestehenden Statin-Therapie außerdem signifikant die Werte von Gesamtcholesterin, Apolipoprotein B, Triglyzeriden und erhöhte die HDL-Cholesterinwerte. Im Vergleich zum Ausgangswert senkte Ezetrol zusätzlich zu einer Statin-Therapie den Wert von C-reaktiven Proteinen im Median um 10 %, Placebo um 0 %.

In zwei doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien über 12 Wochen mit 1719 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie senkte 10 mg Ezetimib signifikant die Werte von Gesamtcholesterin (13 %), LDL-Cholesterin (19 %), Apolipoprotein B (14 %), Triglyzeriden (8 %) und erhöhte den HDL-Cholesterinwert (3 %) im Vergleich zu Placebo. Außerdem hatte Ezetrol keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen der fettlöslichen Vitamine A, D und E, auf die Prothrombin-Zeit, und, wie auch andere lipidsenkende Substanzen, hemmte es nicht die Synthese von Kortikosteroiden in der Nebennierenrinde.

In einer multizentrischen, doppelblind kontrollierten klinischen Studie (ENHANCE) wurden 720 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie randomisiert, wovon 357 (n = 357) Ezetimib 10 mg in Kombination mit 80 mg Simvastatin sowie 363 (n = 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 Surrogatparameter die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität beeinflusst, konnte noch nicht gezeigt werden.

Wie die Ultraschall Untersuchung (B Mode) zeigte, gab es zwischen den beiden Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede (p = 0,29) 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 10mg 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 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.

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

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

In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie wurden 142 Jungen (Tanner-Stadium II und höher) und 105 Mädchen nach der Menarche im Alter von 10 bis 17 Jahren (mittleres Alter 14,2 Jahre) mit heterozygoter, familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) und LDL-Werten zu Studienbeginn von 4,1 bis 10,4 mmol/l randomisiert und erhielten entweder Ezetrol 10 mg zusammen mit Simvastatin (10, 20 oder 40 mg) oder Simvastatin alleine (10, 20 oder 40 mg) über 6 Wochen, gefolgt von Ezetrol zusammen mit 40 mg Simvastatin oder 40 mg Simvastatin alleine über 27 Wochen. Daran schloss eine offene Studienverlängerung über 20 Wochen mit Ezetrol und Simvastatin (10 mg, 20 mg oder 40 mg).

Nach 6 Wochen führte die gemeinsame Gabe von Ezetrol und Simvastatin (alle Dosen) zu signifikant niederigeren 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 alleine (alle Dosen). Die Ergebnisse der Triglyzeridwerte (- 17 % vs. – 12 %) und HDL-Cholesterin (+ 7 % vs. + 6 %) waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Nach 33 Wochen stimmten die Ergebnisse mit den Werten nach 6 Wochen überein, wobei signifikant mehr Patienten unter Eztetrol zusammen mit Simvastatin 40 mg (62 %) das gemeinsame Behandlungsziel des NCEP (National Cholesterol Education Programme) und der AAP (American Academy of Pediatrics) (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) für LDL-Cholesterin erreichten als jene Patienten unter 40 mg Simvastatin (25 %). Nach 53 Wochen am Ende der offenen Studienverlängerung blieben die Effekte auf die Lipidwerte konstant.

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

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse
In 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 Koronarsyndrom, die nicht mit einer lipidsenkenden Therapie vorbehandelt waren, hatten bei Vorstellung LDL-Cholesterinwerte von ≤ 125 mg/dl (≤ 3,2 mmol) und Patienten, die bereits mit einer lipidsenkenden Therapie vorbehandelt waren hatten ≤ 100 mg/dl (≤ 2,6 mmol). Alle Patienten erhielten randomisiert 1:1 entweder Ezetimib/Simvastatin 10/40 mg (n = 9.067) oder Simvastatin 40 mg (n = 9.077) und wurden im Median über 6,0 Jahre 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 Vortherapie (n = 6.390) bei 80 mg/dl (2,1 mmol/l) und 101 mg/dl (2,6 mmol/l) bei Patienten ohne einer lipidsenkenden Vortherapie (n = 11.594). 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-

Monotherapie-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 von koronarer Revaskularisierung, die mindestens 30 Tage nach Randomisierung erfolgte) und nicht-tödlicher 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). Bei gleichzeitiger Gabe von Ezetimib und anderen Statinen, mit nachgewiesener Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen, ist ein ähnlicher Nutzen zu erwarten ist. 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 2). Das Risiko für hämorrhagischen Schlaganfall bei gleichzeitiger Anwendung von Ezetimib mit stärker wirksamen Statinen 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

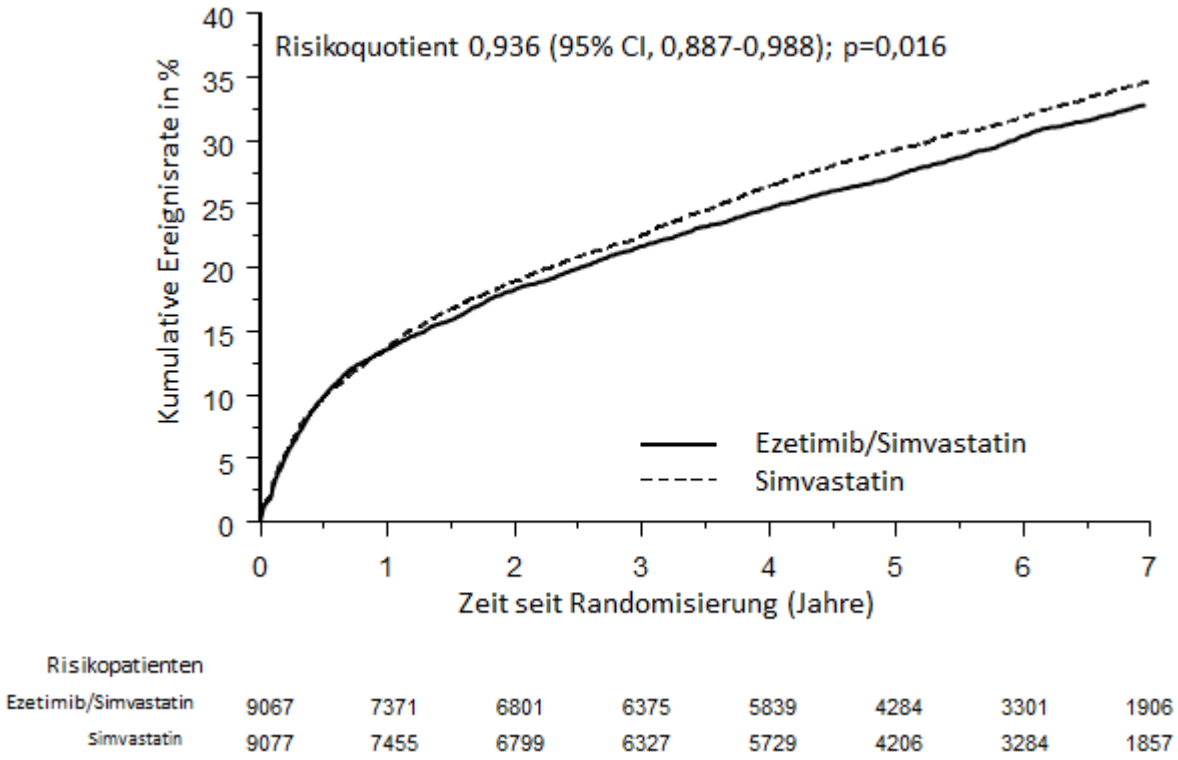


Tabelle 2
Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse nach Behandlungsgruppe bei allen randomisierten Patienten der IMPROVE-IT-Studie

Ergebnis	Ezetimib/Simvastatin 10/40 mg[a] (n=9067)		Simvastatin 40 mg[b] (n=9077)		Risikoquotient (95% CI)	p-Wert
	n	K-M %[c]	n	K-M %[c]		
Primärer kombinierter Wirksamkeitsendpunkt (kardiovaskulärer Tod, schwerwiegende koronare Ereignisse (MCE) und nicht-tödlicher Schlaganfall)	2.572	32,72%	2.742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Sekundäre kombinierte Wirksamkeitsendpunkte						
Tod durch KHK, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, 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	2.716	34,49%	2.869	36,20%	0,945 (0,897; 0,996)	0,035

Revaskularisierung, nicht-tödlicher Schlaganfall						
Komponenten des primären kombinierten Endpunkts sowie ausgewählte Wirksamkeitsendpunkte (erstmaliges Auftreten eines jeweiligen Ereignisses zu jeglichem Zeitpunkt)						
Kardiovaskulärer Tod	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
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	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 10/80 mg hochtitriert.
[b] 27% wurden auf Simvastatin 80 mg hochtitriert.
[c] Kaplan-Meier Schätzung nach 7 Jahren.
[d] beinhaltet ischämischen Schlaganfall und nicht näher spezifizierten Schlaganfall.

Prävention schwerwiegender vaskulärer Ereignisse bei chronischer Nierenerkrankung (CKD)
Die SHARP-Studie („Study of Heart and Renal Protection) war eine multinationale, randomisierte, Plazebo-kontrollierte, doppelblinde Studie, durchgeführt an 9.438 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, ein Drittel derer war bei Studienbeginn dialysepflichtig. Insgesamt wurden 4.650 Patienten der fixen Kombination Ezetrol 10 mg mit Simvastatin 20 mg und 4.620 der Plazebo-Gruppe zugewiesen und über einen medianen Zeitraum von 4,9 Jahren beobachtet. Die Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 62 Jahren, 63% davon waren Männer, 72% waren kaukasischer Abstammung, 23% waren Diabetiker. Jene Patienten, die nicht dialysepflichtig waren, hatten eine mittlere geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von 26,5 ml/min/1,73 m^2. Es gab keine Einschlusskriterien hinsichtlich der Lipidparameter. Zu Studienbeginn war die durchschnittliche 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 Plazebo 26 % bei alleiniger Gabe von 20 mg Simvastatin und 38 % unter Ezetrol 10 mg in Kombination mit 20 mg Simvastatin.

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 Art der Revaskularisierung) bei ausschließlich den Patienten, die zu Studienbeginn in die Ezetrol/Simvastatin (n = 4.193) oder Plazebo (n = 4.191) Studiengruppe randomisiert wurden. Die Sekundäranalysen schlossen sowohl die Untersuchung des kombinierten Endpunktes (MVE) als auch die darin enthaltenen einzelnen Endpunkte über die gesamte auf Ezetrol/Simvastatin (n = 4.650) oder Plazebo (n = 4.620) randomisierte Studienpopulation (zu Studienbeginn oder zum Zeitpunkt nach 1 Jahr) ein.

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

Allerdings ermöglichte das Studiendesign keine Aussage über den 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 3 dargestellt. Ezetrol in Kombination mit Simvastatin reduzierte signifikant das Risiko eines Schlaganfalls und jeglicher Revaskularisierung. Bezüglich nicht-tödlichem Myokardinfarkt und Herztod besteht ein nicht signifikanter, numerischer Vorteil von Ezetrol in Kombination mit Simvastatin gegenüber Plazebo.

Tabelle 3:
Schwerwiegende vaskuläre Ereignisse bei allen in SHARP[a)] randomisierten Patienten aufgeführt nach Behandlungsgruppe

Ergebnis	Ezetrol 10 mg in Kombination mit 20 mg Simvastatin (n = 4.650)	Plazebo (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
Jegliche Art von Schlaganfall	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Nicht hämorrhagischer Schlaganfall	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hämorrhagischer Schlaganfall	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
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 Ezetrol/Simvastatin oder Plazebo randomisiert wurden (initial oder nach einem Jahr)
b) MAE: definiertes Kombinationsereignis einschließlich nicht-tödlicher Myokardinfarkt (MI), koronar bedingter Tod, nicht hämorrhagischer Schlaganfall oder jegliche Revaskularisierung

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
In einer doppelblinden, randomisierten, zwölfwöchigen Studie wurden 50 Patienten mit klinischer und/oder genotypischer Diagnose der homozygoten familiären Hypercholesterinämie eingeschlossen, die mit oder ohne begleitende LDL-Apherese bereits Atorvastatin oder Simvastatin in einer Dosis von 40 mg erhielten. In Kombination mit Atorvastatin (40 oder 80 mg) oder Simvastatin (40 oder 80 mg) senkte Ezetrol signifikant die Werte von LDL-Cholesterin um 15 % verglichen mit einer Erhöhung der Dosis von Simvastatin oder Atorvastatin von 40 mg auf 80 mg bei einer Monotherapie.

Homozygote Sitosterinämie (Phytosterinämie)
In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten achtwöchigen Studie wurden 37 Patienten mit homozygoter Sitosterinämie randomisiert und erhielten entweder 10 mg Ezetimib (n = 30) oder Placebo (n = 7). Einige Patienten erhielten bereits andere Therapien (z. B. Statine, Harze). Im Vergleich zum Ausgangswert senkte Ezetrol signifikant die Werte der beiden wichtigsten Phytosterine, Sitosterin um 21 % bzw. Campesterin um 24 %. Die Wirkungen der Sitosterinsenkung auf Morbidität und Mortalität in dieser Patientengruppe sind nicht bekannt.

Aortenstenose
Die „Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis" Studie (SEAS) war eine multizentrische, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte 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 Plazebo 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 tödlichem Myokardinfarkt, Koronarer Bypass Operation (CABG), Perkutaner Koronarer Intervention (PCI), Hospitalisierung auf Grund einer instabilen Angina pectoris und nicht hämorrhagischem Schlaganfall. Die wichtigen sekundären Endpunkte waren Teil der primären Endpunkt-Kategorie.
Verglichen mit Plazebo konnte Ezetimib/Simvastatin 10/40 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 Plazebogruppe 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 Plazebo 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 Plazebogruppe (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 Bedeutung dieser Beobachtung ist unklar, da sich in der größeren SHARP-Studie die Gesamtzahl der Krebsfälle nicht unterschied (438 in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe versus 439 in der Plazebogruppe). 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-Gruppe), so dass die Beobachtung aus der SEAS-Studie weder durch die SHARP-Studie noch durch die IMPROVE-IT-Studie bestätigt werden konnte.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Gabe wird Ezetimib rasch resorbiert und weitgehend zu einem pharmakologisch aktiven Phenol-Glucuronid (Ezetimib-Glucuronid) konjugiert.

Die mittlere Spitzenkonzentration im Plasma (C_{max}) wird nach 1-2 Stunden bei Ezetimib-Glucuronid und nach 4-12 Stunden bei Ezetimib erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ezetimib kann nicht bestimmt werden, da die Substanz in wässrigen Lösungen, die zur Injektion geeignet sind, praktisch unlöslich ist.

Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme (Mahlzeiten mit hohem Fettgehalt oder fettfreie Mahlzeiten) hatte keinen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit von Ezetimib, wenn es als Ezetrol 10 mg Tabletten angewendet wurde. Ezetrol kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung
Beim Menschen wird Ezetimib zu 99,7 %, Ezetimib-Glucuronid zu 88-92 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation
Ezetimib wird vor allem im Dünndarm und der Leber mittels Glucuronid-Konjugation (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-Glucuronid sind die Hauptbestandteile, die im Plasma nachgewiesenen wurden, die ca. 10-20 % bzw. ca. 80-90 % der Gesamt-Wirkstoffmenge im Plasma ausmachen. Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid werden langsam aus dem Plasma eliminiert, was auf einen wesentlichen enterohepatischen Kreislauf hinweist. Die Halbwertszeit von Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid beträgt ca. 22 Stunden.

Elimination
Nach oraler Gabe einer radioaktiv markierten Dosis von 20 mg [^{14}C-]Ezetimib an Probanden gehen ca. 93 % der gesamten Radioaktivität im Plasma auf Gesamt-Ezetimib zurück. 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.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Ezetimib ist bei Kindern ab ≥ 6 Jahren ähnlich wie bei Erwachsenen. Für Kinder unter 6 Jahren liegen noch keine pharmakokinetischen Daten vor. Klinische Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen gibt es bei Patienten mit homozygoter und heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und Sitosterinämie.

Ältere Patienten
Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) etwa doppelt so hoch wie bei jüngeren Patienten (18-45 Jahre). Die Senkung des LDL-Cholesterinwerts und das Verträglichkeitsprofil sind jedoch bei älteren und jüngeren mit Ezetrol behandelten Probanden vergleichbar. Daher ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörungen
Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5 oder 6) ca. 1,7-mal größer als jene bei gesunden Probanden. In einer 14-tägigen Studie mit Mehrfachdosierungen (10 mg pro Tag) mit 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 jene bei gesunden Probanden. Bei 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 Ezetrol für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörungen
Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (n = 8; mittlere Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min/1,73 m^2) um das ca. 1,5-fache vergrößert im Vergleich zu jener bei gesunden Probanden (n = 9).

Diesem Ergebnis wird keine klinische Bedeutung beigemessen. Daher ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich.

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

Geschlecht
Die Plasmakonzentration von Gesamt-Ezetimib ist bei Frauen etwas höher (ca. 20 %) als bei Männern. Unter einer Therapie mit Ezetrol sind sowohl die Senkungen des LDL-Cholesterinwerts als auch die Verträglichkeitsprofile zwischen Männern und Frauen vergleichbar. Daher ist keine geschlechtsbedingte Dosisanpassung erforderlich.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Ezetimib wurden keine Zielorgane toxischer Wirkungen identifiziert. Bei Hunden war nach 4-wöchiger Behandlung mit Ezetimib (≥ 0,03 mg/kg/Tag) die Cholesterin-Konzentration in der Blasengalle um das 2,5- bis 3,5-fache erhöht. In einer Studie an Hunden über ein Jahr wurden bei Dosierungen bis zu 300 mg/kg/Tag jedoch keine erhöhten Inzidenzen 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 Ezetrol kann nicht sicher ausgeschlossen werden.

In Untersuchungen zur Kombination von Ezetimib und Statinen wurden im Wesentlichen toxische Effekte beobachtet, die für die Behandlung mit Statinen typisch sind. Die toxischen Effekte waren zum Teil stärker ausgeprägt als unter einer Monotherapie mit Statinen. Dies wird auf pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen bei Kombinationsbehandlung zurückgeführt. Derartige Interaktionen traten in den klinischen Studien nicht auf. Myopathien traten bei der Ratte nur bei Expositionen auf, die um ein Vielfaches über den humantherapeutischen lagen (ca. 20-fache des AUC-Werts für Statine und 500- bis 2.000-fache des AUC-Werts für die aktiven Metaboliten).

In einer Reihe von *in vivo*- und *in vitro*-Untersuchungen zeigte Ezetimib allein oder in Kombination mit Statinen kein genotoxisches Potenzial. Langzeitstudien mit Ezetimib zur Kanzerogenität waren negativ.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon (K29-32)
Natriumdodecylsulfat

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Blisterpackung: In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Flasche: die Flasche fest verschlossen aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Einzeldosis-Abzieh-Blisterpackung aus durchsichtigem Polychlortrifluorethylen/PVC, versiegelt mit vinylbeschichtetem Aluminium mit Papier- und Polyesterrücken in Packungen zu 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 oder 300 Tabletten.

Durchdrück-Blisterpackung aus durchsichtigem Polychlortrifluorethylen/PVC, versiegelt mit vinylbeschichtetem Aluminium in Packungen zu 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100 oder 300 Tabletten.

Einzeldosis-Durchdrück-Blisterpackung aus mit durchsichtigem Polychlortrifluorethylen/PVC beschichteten Aluminium in Packungen zu 50, 100 oder 300 Tabletten.

HDPE-Flaschen mit Polypropylen-Kappe mit 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH
Pestalozzistr. 31
80469 München, Deutschland
E-Mail: dpoc.austria@organon.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-24902

9. DATUM DER ERTEILUNG ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. April 2003
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Oktober 2012

10. STAND DER INFORMATION

03/2024

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.