Ezetimib Hexal 10 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 68 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Weiße bis gebrochen weiße ovale Tabletten (7,4 mm x 4,1 mm) mit der Prägung „10“ auf einer Seite und „EZT“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Primäre Hypercholesterinämie

Ezetimib Hexal ist zusammen mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statin) angezeigt als Zusatztherapie zu einer Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin allein nicht ausreicht.

Als Monotherapie ist Ezetimib Hexal angezeigt als Zusatztherapie zu einer Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als nicht geeignet angesehen wird oder nicht vertragen wird.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

Ezetimib Hexal ist zusammen mit einem Statin angezeigt als Zusatztherapie zu einer Diät bei Patienten mit HoFH. Die Patienten können auch weitere Zusatzbehandlungen (z. B. LDL-Apherese) erhalten.

Homozygote Sitosterinämie (Phytosterinämie)

Ezetimib Hexal ist angezeigt als Zusatztherapie zu einer Diät bei Patienten mit homozygoter familiärer Sitosterinämie.

Eine positive Wirkung von Ezetimib Hexal auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher nicht nachgewiesen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Patienten sollten eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten und diese während der Behandlung mit Ezetimib Hexal fortsetzen.

Die Anwendung erfolgt oral. Die empfohlene Dosis beträgt eine 10-mg-Tablette Ezetimib Hexal täglich. Ezetimib Hexal kann zu jeder Tageszeit unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Wenn Ezetimib Hexal zusätzlich zu einem Statin verordnet wird, sollte entweder die angezeigte übliche Anfangsdosis des betreffenden Statins oder die bereits angewendete höhere Statin-Dosis weiter gegeben werden. Dabei sind die Dosierungsanweisungen des betreffenden Statins zu beachten.

Gleichzeitige Anwendung mit Gallensäurebindern

Die Einnahme von Ezetimib Hexal sollte entweder ≥2 Stunden vor oder ≥4 Stunden nach Einnahme eines Gallensäurebinders erfolgen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Behandlung muss unter Aufsicht eines Spezialisten eingeleitet werden.

Kinder und Jugendliche ≥ 10 Jahren (Pubertätsstatus: Jungen Tanner-Stadium II und darüber, Mädchen mindestens 1 Jahr nach der Menarche): Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die klinischen Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen (10 - 17 Jahre) sind jedoch begrenzt.

Wenn Ezetimib Hexal zusammen mit einem Statin angewendet wird, sind die Dosierungsanweisungen für das Statin bei Kindern zu beachten.

Kinder >6 und < 10 Jahren: Es liegen in dieser Altersgruppe begrenzte Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Kinder <6 Jahren: Es liegen keine Daten zur Anwendung von Ezetimib Hexal in dieser Altersgruppe vor.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score 5 bis 6) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Behandlung mit Ezetimib Hexal wird bei Patienten mit mittelschwerer (Child-Pugh-Score 7 bis 9) oder schwerer (Child-Pugh-Score >9) Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2.).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

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

Wenn Ezetimib Hexal zusammen mit einem Statin angewendet wird, beachten Sie bitte auch die Fachinformation des betreffenden Arzneimittels.

Die Behandlung mit Ezetimib Hexal zusammen mit einem Statin ist während der Schwangerschaft und Still-

zeit kontraindiziert.
Die Behandlung mit Ezetimib Hexal zusammen mit einem Statin ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder unklaren Erhöhungen der Serumtransaminasen kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn Ezetimib Hexal zusammen mit einem Statin angewendet wird, beachten Sie bitte auch die Fachinformation des betreffenden Arzneimittels.

Leberenzyme

In kontrollierten Studien zur kombinierten Anwendung wurden bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit einem Statin erhielten, Erhöhungen der Transaminasenspiegel (≥dem 3-Fachen des oberen Normwerts [ONW]) beobachtet. Wenn Ezetimib Hexal zusammen mit einem Statin angewendet wird, sollten zu Beginn der Behandlung sowie gemäß den Empfehlungen für das betreffende Statin Leberfunktionstests durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8.).
In einer kontrollierten klinischen Studie, in der mehr als 9.000 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung randomisiert entweder einmal täglich Ezetimib 10 mg in Kombination mit
20 mg Simvastatin (n = 4.650) oder Plazebo (n = 4.620) 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 Ezetimib wurde über Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet.
Bei den meisten Patienten entwickelte sich eine Rhabdomyolyse während der gleichzeitigen Behandlung mit einem Statin und Ezetimib. Jedoch wurde eine Rhabdomyolyse auch sehr selten unter einer Monotherapie mit Ezetimib und sehr selten bei Anwendung von Ezetimib zusammen mit anderen Wirkstoffen, die mit einem erhöhten Rhabdomyolyse-Risiko verbunden sind, angegeben. Bei Verdacht auf eine Myopathie aufgrund von Muskelsymptomen oder Bestätigung einer solchen durch einen Creatinphosphokinase-(CPK-)Spiegel >dem 10-Fachen des ONW sollte Ezetimib Hexal, jedes Statin sowie jedes dieser anderen Begleitmedikamente umgehend abgesetzt werden. Alle Patienten, die eine Therapie mit Ezetimib Hexal beginnen, sollten auf das Risiko einer Myopathie hingewiesen und angewiesen werden, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitzuteilen (siehe Abschnitt 4.8).
In einer klinischen Studie, in der mehr als 9.000 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung randomisiert entweder einmal täglich Ezetimib 10 mg in Kombination mit 20 mg Simvastatin (n = 4.650) oder Plazebo (n = 4.620) 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).

Leberinsuffizienz

Aufgrund der nicht bekannten Auswirkungen einer erhöhten Exposition mit Ezetimib bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz wird Ezetimib Hexal für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 bis 17 Jahren)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib wurde bei Patienten im Alter von 6 bis 10 Jahren mit heterozygoter familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie in einer 12- wöchigen plazebokontrollierten klinischen Studie untersucht. Die Auswirkungen von Ezetimib bei einer Behandlungsdauer von > 12 Wochen wurden in dieser Altersklasse nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2).
Ezetimib wurde bei Patienten unter 6 Jahren nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib zusammen mit Simvastatin bei Patienten von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer kontrollierten klinischen Studie bei heranwachsenden Jungen (Tanner-Stadium II oder darüber) und bei Mädchen (mindestens 1 Jahr nach der Menarche) untersucht.
In dieser kontrollierten klinischen Studie war im Allgemeinen keine Auswirkung auf das Wachstum und die sexuelle Reifung bei den heranwachsenden Jungen oder Mädchen bzw. eine Auswirkung auf die Länge des Menstruationszyklus bei den Mädchen erkennbar. Jedoch wurden die Auswirkungen von Ezetimib auf Wachstum und sexuelle Reifung bei einer Behandlungsdauer >33 Wochen nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib Hexal zusammen mit Simvastatin-Dosen über 40 mg täglich wurden bei Kindern und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren nicht untersucht.
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib, das gleichzeitig mit Simvastatin verabreicht wurde, wurde bei Kindern unter 10 Jahren nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).
Die Langzeitwirksamkeit einer Therapie mit Ezetimib Hexal bei Patienten unter 17 Jahren zur Senkung der Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

Fibrate

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib Hexal zusammen mit Fibraten ist nicht erwiesen.
Bei Verdacht auf eine Cholelithiasis bei Patienten, die Ezetimib Hexal und Fenofibrat erhalten, sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt und diese Therapie sollte abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.5 und

4.8).

Ciclosporin

Bei Einleitung einer Behandlung mit Ezetimib Hexal bei mit Ciclosporin behandelten Patienten ist Vorsicht geboten. Bei Patienten, die Ezetimib Hexal und Ciclosporin erhalten, sollten die Ciclosporin-Konzentrationen kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Antikoagulanzien

Bei Zugabe von Ezetimib Hexal zu Warfarin, einem anderen Antikoagulans vom Coumarin-Typ oder Fluindion sollte die International Normalised Ratio (INR) entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstiger Bestandteil

Ezetimib Sandoz enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

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

Antazida:

Die gleichzeitige Anwendung von Antazida verringerte die Resorptionsgeschwindigkeit von Ezetimib, hatte aber keinen Effekt auf die Bioverfügbarkeit von Ezetimib. Diese verringerte Resorptionsgeschwindigkeit wird nicht als klinisch signifikant angesehen.

Colestyramin:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Colestyramin verkleinerte sich die Fläche unter der Kurve (AUC) von Gesamt-Ezetimib (Ezetimib + Ezetimib-Glukuronid) um etwa 55%. Die schrittweise Abnahme von Low-density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) durch Zugabe von Ezetimib Hexal zu Colestyramin könnte durch diese Wechselwirkung verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Fibrate:

Bei mit Fenofibrat und Ezetimib Hexal behandelten Patienten sollte an das mögliche Risiko einer Cholelithiasis und Gallenblasenerkrankung gedacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Bei Verdacht auf eine Cholelithiasis bei einem mit Ezetimib Hexal und Fenofibrat behandelten Patienten sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt und diese Therapie sollte abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die gleichzeitige Anwendung von Fenofibrat oder Gemfibrozil führte zu einer mäßigen Erhöhung der Konzentration von Gesamt-Ezetimib (etwa um das 1,5- bzw. 1,7-Fache).

Die gleichzeitige Anwendung von Ezetimib Hexal zusammen mit anderen Fibraten wurde nicht untersucht.

Fibrate können die Cholesterinausscheidung in die Galle erhöhen, was zu Cholelithiasis führen kann. In tierexperimentellen Studien erhöhte Ezetimib in einigen Fällen das Cholesterin in der Blasengalle, jedoch nicht bei allen Spezies (siehe Abschnitt 5.3). Ein lithogenes Risiko bei therapeutischer Anwendung von Ezetimib Hexal kann nicht ausgeschlossen werden.

Statine:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ezetimib mit Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Fluvastatin oder Rosuvastatin wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.

Ciclosporin:

In einer Studie bei acht nierentransplantierten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von >50 ml/min unter einer stabilen Dosis Ciclosporin führte eine Einzeldosis von 10 mg Ezetimib zu einer Erhöhung der mittleren AUC für Gesamt-Ezetimib um das 3,4-Fache (Spannweite 2,3- bis 7,9-fach) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollpopulation aus einer anderen Studie, die nur Ezetimib allein erhielt (n = 17). In einer anderen Studie kam es bei einem nierentransplantierten Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, der Ciclosporin und mehrere andere Arzneimittel erhielt, zu einer um das 12-Fache höheren Exposition mit Gesamt-Ezetimib als bei den entsprechenden Kontrollpersonen, die nur Ezetimib erhielten. In einer zweiphasigen Crossover-Studie bei 12 gesunden Probanden führte die tägliche Verabreichung von 20 mg Ezetimib für 8 Tage mit einer einzigen 100-mg-Dosis Ciclosporin an Tag 7 im Vergleich zu einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin allein zu einer mittleren Zunahme der AUC von Ciclosporin um 15% (Spannweite Abnahme um 10% bis Zunahme um 51%). Eine kontrollierte Studie zum Einfluss von gleichzeitig verabreichtem Ezetimib auf die Exposition mit Ciclosporin bei nierentransplantierten Patienten wurde nicht durchgeführt. Vorsicht ist geboten bei Einleitung einer Therapie mit Ezetimib Hexal bei mit Ciclosporin behandelten Patienten. Bei mit Ezetimib Hexal und Ciclosporin behandelten Patienten sollten die Ciclosporin-Konzentrationen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulanzien:

Die gleichzeitige Verabreichung von Ezetimib (10 mg einmal täglich) hatte in einer Studie bei 12 gesunden erwachsenen Männern keinen signifikanten Effekt auf die Bioverfügbarkeit von Warfarin und die Prothrombinzeit. Jedoch liegen Berichte nach der Markteinführung über eine erhöhte International Normalised Ratio (INR) bei Patienten vor, die Ezetimib zusätzlich zu Warfarin oder Fluindion erhielten. Bei Zugabe von Ezetimib Hexal zu Warfarin, einem anderen Antikoagulans vom Coumarin-Typ oder Fluindion sollte die INR entsprechend kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Ezetimib Hexal zusammen mit einem Statin ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Beachten Sie dazu bitte auch die Fachinformation des betreffenden Statins.

Schwangerschaft

Ezetimib Hexal darf bei schwangeren Frauen nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist. Zur Anwendung von Ezetimib während der Schwangerschaft liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien zur Anwendung von Ezetimib als Monotherapie ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Ezetimib Hexal soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. Studien bei Ratten zeigten, dass Ezetimib in die Milch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob Ezetimib beim Menschen in die Muttermilch übergeht.

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch sollte beim Steuern von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen beachtet werden, dass Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Studien und Erfahrungen nach Markteinführung

In klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 112 Wochen wurden 2.396 Patienten mit 10 mg Ezetimib allein, 11.308 Patienten mit Ezetimib zusammen mit einem Statin und 185 Patienten mit Ezetimib zusammen mit Fenofibrat behandelt. Nebenwirkungen waren normalerweise leicht und vorübergehend. Die Gesamtinzidenz der Nebenwirkungen unter Ezetimib entsprach der unter Placebo, auch die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen unter Ezetimib war mit der unter Placebo vergleichbar.

Anwendung von Ezetimib allein oder zusammen mit einem Statin:

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

Die Häufigkeit ist 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).

Ezetimib-Monotherapie		
Systemorganklasse	***Nebenwirkungen***	***Häufigkeit***
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen, Hypertonie	gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Diarrhö, Flatulenz	häufig
	Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit; Übelkeit	gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie; Muskelkrämpfe; Nackenschmerzen	gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	häufig
	Schmerzen im Brustkorb, Schmerzen	gelegentlich
Untersuchungen	erhöhte ALT- und/oder AST-Spiegel, erhöhte CPK-Blutspiegel, erhöhte Gammaglutamyltransferase-Spiegel, anomale Leberfunktionswerte	gelegentlich
Weitere Nebenwirkungen mit Ezetimib zusammen mit einem Statin		

Systemorganklasse	***Nebenwirkungen***	***Häufigkeit***
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	häufig
	Parästhesien	gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit, Gastritis	gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria	gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	häufig
	Rückenschmerzen, Muskelschwäche, Gliederschmerzen	gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, periphere Ödeme	gelegentlich
Untersuchungen	erhöhte ALT- und/oder AST- Spiegel	Häufig
Erfahrungen nach Markteinführung (mit oder ohne Statin)		
Systemorganklasse	***Nebenwirkungen***	***Häufigkeit***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Parästhesien	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Nicht bekannt
Erkrankungen des	Pankreatitis, Obstipation	Nicht bekannt
Gastrointestinaltrakts		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erythema multiforme	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebsund Knochenerkrankungen	Myalgie; Myopathie/Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Anaphylaxie und Angioödem	Nicht bekannt
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase	Hepatitis, Cholelithiasis, Cholezystitis	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	Nicht bekannt

Ezetimib zusammen mit Fenofibrat:

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Bauchschmerzen (häufig).

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

Kinder und Jugendliche (6 bis 17 Jahre)

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

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

Diese Studien waren nicht zum Vergleich seltener Nebenwirkungen geeignet.

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

In der SHARP-Studie („Study of Heart and Renal Protection") (siehe Abschnitt 5.1), in der mehr als 9.000 Patienten einmal täglich mit Ezetimib 10 mg in 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 Ezetimib in Kombination mit Simvastatin und 9,8 % der Patienten unter Plazebo). Die Inzidenz für Myopathie/Rhabdomyolyse betrug bei den mit Ezetimib in Kombination mit Simvastatin behandelten Patienten 0,2 % und 0,1 % in der Plazebogruppe. Eine konsekutive Erhöhung der Transaminasenwerte (> dem Dreifachen des oberen Normwertes [ULN] in Folge) wurde bei 0,7 % der Patienten unter Ezetimib in Kombination mit Simvastatin und bei 0,6 % der Patienten in der Plazebogruppe festgestellt. Im Rahmen dieser Studie wurde keine statistisch signifikante Erhöhung der Inzidenz von vorab definierten Nebenwirkungen festgestellt, einschließlich Krebserkrankungen (9,4 % unter Ezetimib in Kombination mit Simvastatin, 9,5 % unter Plazebo), Hepatitis, Cholezystektomie oder Komplikationen durch Gallensteine oder Pankreatitis.

Laborwerte

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

In klinischen Studien wurde über CPK-Erhöhungen (≥ dem 10-Fachen des oberen Normwerts) bei 4 von 1.674 Patienten (0,2%) unter Ezetimib allein im Vergleich zu 1 von 786 Patienten (0,1%) unter Placebo sowie bei 1 von 917 Patienten (0,1%) unter Ezetimib mit einem Statin im Vergleich zu 4 von 929 Patienten (0,4%) unter einem Statin allein berichtet. Ezetimib war nicht mit einem gegenüber dem jeweiligen Kontrollarm (Placebo oder Statin allein) erhöhten Auftreten einer Myopathie oder Rhabdomyolyse assoziiert (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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

In klinischen Studien wurde die Einnahme von 50 mg Ezetimib/Tag bei 15 gesunden Probanden bis zu 14 Tage lang oder die Einnahme von 40 mg Ezetimib/Tag bei 18 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie bis zu 56 Tage lang im Allgemeinen gut vertragen.

Bei Tieren wurden nach Verabreichung oraler Einzeldosen von 5.000 mg Ezetimib/kg an Ratten und Mäuse sowie von 3.000 mg Ezetimib/kg an Hunde keine toxischen Wirkungen beobachtet.

Über einige wenige Fälle einer Überdosierung von Ezetimib wurde berichtet; meistens traten keine Nebenwirkungen auf. Berichtete Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend. Im Fall einer Überdosierung sollten symptomatische und supportive Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Ezetimib Hexal gehört zu einer neuen Klasse von lipidsenkenden Substanzen, die selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmen. Ezetimib Hexal ist nach oraler Einnahme wirksam und sein Wirkmechanismus unterscheidet sich von dem anderer Klassen cholesterinsenkender Wirkstoffe (z. B. Statine, Gallensäurebinder [Harze], Fibrinsäurederivate und Phytosterine). Auf molekularer Ebene greift Ezetimib am Steroltransporter an, dem Niemann-Pick-C1-Like-1(NPC1L1)-Protein, 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 ei-

nem verminderten Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber führt. Statine reduzieren die Cholesterinsynthese in der Leber, und gemeinsam führen diese unterschiedlichen Mechanismen zu einer komplementären Cholesterinsenkung. In einer 2-wöchigen klinischen Studie bei 18 Patienten mit Hypercholesterinämie hemmte Ezetimib im Vergleich zu Placebo die intestinale Cholesterinresorption um ca. 54%.
In einer Reihe präklinischer Studien wurde die Selektivität von Ezetimib für die Hemmung der Cholesterinresorption bestimmt. Ezetimib hemmte die Resorption von radioaktiv markiertem [^{14}C]-Cholesterin ohne Wirkung auf die Resorption von Triglyzeriden, Fettsäuren, Gallensäuren, Progesteron, Ethinylestradiol oder der fettlöslichen Vitamine A und D. Epidemiologische Studien ergaben einen direkten Zusammenhang zwischen der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität und den Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinwerten und einen inversen Zusammenhang mit dem HDL-Cholesterinwert. Eine positive Wirkung von Ezetimib auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde noch nicht nachgewiesen.

Klinische Studien

In kontrollierten klinischen Studien führte Ezetimib als Monotherapie oder zusammen mit einem Statin zu einer signifikanten Senkung der Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B und Triglyzeriden und erhöhte den HDL-Cholesterinwert bei Patienten mit Hypercholesterinämie.

Primäre Hypercholesterinämie

In einer doppelblinden, placebokontrollierten 8-wöchigen Studie wurden 769 Patienten mit Hypercholesterinämie untersucht. Diese Patienten wurden bereits mit einem Statin behandelt, ohne den Zielwert 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). Die Patienten erhielten randomisiert zusätzlich zu ihrer laufenden Statin-Therapie entweder 10 mg Ezetimib oder Placebo.
Von den Patienten, deren LDL-Cholesterin-Ausgangswert bei Studienbeginn den Zielwert unter der Statin-Therapie nicht erreicht hatte (etwa 82%), hatten bei Studienende unter Ezetimib signifikant mehr Patienten den LDL-Cholesterin-Zielwert (72%) erreicht als unter Placebo (19%). Die Unterschiede bezüglich der entsprechenden Senkungen des LDL-Cholesterins waren signifikant (25% für Ezetimib vs. 4% für Placebo). Außerdem führte Ezetimib zusätzlich zu einer laufenden Statin-Therapie im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Senkung der Werte von Gesamtcholesterin, Apolipoprotein B, Triglyzeriden und einer Erhöhung der HDL-Cholesterinwerte. Ezetimib zusätzlich zu einer Statin-Therapie senkte den Medianwert von C-reaktivem Protein gegenüber dem Ausgangswert um 10%, Placebo dagegen um 0%.
In zwei doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten 12-wöchigen Studien wurden 1.719 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie untersucht. Im Vergleich zu Placebo senkten 10 mg Ezetimib die Werte von Gesamtcholesterin (13%), LDL-Cholesterin (19%), Apolipoprotein B (14%), Triglyzeriden (8%) signifikant und erhöhten den HDL-Cholesterinwert (3%). Außerdem hatte Ezetimib keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen der fettlöslichen Vitamine A, D und E oder die die Prothrombinzeit. Wie andere lipidsenkende Arzneimittel beeinträchtigte es auch nicht die Bildung von Kortikosteroiden in der Nebennierenrinde. In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten klinischen Studie (ENHANCE) erhielten 720 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie 2 Jahre lang randomisiert entweder 10 mg Ezetimib in Kombination mit 80 mg Simvastatin (n = 357) oder 80 mg Simvastatin (n = 363). Das primäre Ziel der Studie war es, die Wirkung der Kombinationstherapie mit Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie auf die Dicke der Intimamedia (intimamedia thickness [IMT]) der A. carotis zu untersuchen. Die Relevanz dieses Surrogatmarkers für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist noch nicht erwiesen.
Der primäre Endpunkt, die Änderung der mittleren IMT aller sechs Karotissegmente, unterschied sich in den Ultraschall-B-Messungen nicht signifikant (p = 0,29) zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Unter der Behandlung mit 10 mg Ezetimib in Kombination mit 80 mg Simvastatin nahm die IMT während der 2-jährigen Studiendauer um 0,0111 mm, mit Simvastatin 80 mg allein dagegen um 0,0058 mm zu (der mittlere Ausgangswert der IMT der A. carotis entsprach 0,68 mm bzw. 0,69 mm).
Die Behandlung mit 10 mg Ezetimib in Kombination mit 80 mg Simvastatin senkte die Werte von LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin, Apo-B und Triglyzeriden signifikant stärker als die Behandlung mit 80 mg Simvastatin allein. Die prozentuale Erhöhung des HDL-Cholesterins war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Die Nebenwirkungen, die unter der Kombination von 10 mg Ezetimib mit 80 mg Simvastatin angegeben wurden, entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil.

Klinische Studien bei Kindern und Jugendlichen (6 bis 17 Jahre)

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 darüber) und 106 Mädchen nach der Menarche im Alter von 10 bis 17 Jahren (mittleres Alter 14,2 Jahre) mit

heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) und LDL-Cholesterin-Ausgangswerten von 4,1 bis 10,4 mmol/l (159 bis 402 mg/dl) untersucht. Sie erhielten randomisiert 6 Wochen lang entweder 10 mg Ezetimib mit Simvastatin (10, 20 oder 40 mg) oder Simvastatin allein (10, 20 oder 40 mg), danach 27 Wochen lang Ezetimib zusammen mit 40 mg Simvastatin oder 40 mg Simvastatin allein. Im Anschluss daran erhielten sie in einer offenen Verlängerungsstudie 20 Wochen lang Ezetimib zusammen mit Simvastatin (10 mg, 20 mg oder 40 mg).
In der 6. Woche führte die kombinierte Anwendung 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 Nicht-HDL-Cholesterin (47% vs. 33%) als Simvastatin (alle Dosen) allein. Die Ergebnisse bei den Triglyzeridwerten (-17% vs. -12%) und HDL-Cholesterin-Werten (+7% vs. +6%) waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. In der 33. Woche stimmten die Ergebnisse mit den Werten in der 6. Woche überein, wobei signifikant mehr mit Ezetimib zusammen mit 40 mg Simvastatin behandelte Patienten (62%) das gemeinsame Behandlungsziel des NCEP (National Cholesterol Education Program) und der AAP (American Academy of Pediatrics) (<2,8 mmol/l [110 mg/dl]) für LDL-Cholesterin erreichten als die nur mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten (25%).
In der 53. Woche, am Ende der offenen Verlängerungsstudie, blieben die Wirkungen auf die Lipidwerte konstant.
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib zusammen mit Simvastatin in Dosen über 40 mg pro Tag wurden 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 Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion der Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

In eine doppelblinde, randomisierte 12-wöchige Studie wurden 50 Patienten mit klinischer und/oder genotypischer Diagnose einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie aufgenommen, die Atorvastatin oder Simvastatin (40 mg) mit oder ohne begleitende LDL-Apherese erhielten. Ezetimib zusammen mit Atorvastatin (40 oder 80 mg) oder Simvastatin (40 oder 80 mg) senkte die Werte von LDL-Cholesterin signifikant um 15%, während bei der Monotherapie mit Simvastatin oder Atorvastatin Dosiserhöhungen von 40 mg auf 80 mg erforderlich waren.

Homozygote Sitosterinämie (Phytosterinämie)

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

Prävention schwerwiegender vaskulärer Ereignisse bei chronischer Nierenerkrankung

Die SHARP-Studie („Study of Heart and Renal Protection“) war eine multinationale, randomisierte, Plazebo-kontrollierte, 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 Fixkombination Ezetimib 10 mg mit 20 mg Simvastatin und 4.620 Patienten der Plazebo-Gruppe zugewiesen und über einen mittleren 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, besaßen eine mittlere glomuläre Filtrationsrate (eGFR) von 26,5 ml/min/1,73 m^2. 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 Plazebo 26 % bei alleiniger Gabe von 20 mg Simvastatin und 38 % unter Ezetimib 10 mg in Kombination mit 20 mg Simvastatin.
Der im Studienprotokoll der SHARP-Studie festgelegte primäre Vergleich war eine Intention- to-treat (ITT) Analyse „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 Ezetimib/Simvastatin (n = 4.193) oder Plazebo (n = 4.191) Studiengruppe randomisiert wurden. Die Sekundäranalysen schlossen sowohl die Untersuchung des kombinierten Endpunktes (MVE) als auch die darin enthaltenen einzelnen Endpunkte über die gesamte auf Ezetimib/ Simvastatin (n = 4.650) oder Plazebo (n = 4.620) randomisierte Studienpopulation (zu Studienbeginn oder zum Zeitpunkt nach 1 Jahr) ein.
Die primäre Endpunktanalyse zeigte, dass Ezetimib in Kombination mit Simvastatin das Risiko von 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 Ezetimib/ Simvastatin Gruppe).
Allerdings ermöglichte das Studiendesign keine Aussage über den Beitrag des Einzelbestandteils Ezetimib zur Wirksamkeit im Sinne einer signifikanten Risikoreduktion von schwerwiegenden vaskulären Er-

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

Tabelle 1: Schwerwiegende vaskuläre Ereignisse bei allen in SHARP[a)] randomisierten Patienten aufgeführt nach Behandlungsgruppe

Ergebnis	***Ezetimib 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 Ezetimib/Simvastatin oder Plazebo randomisiert wurden (initial oder nach einem Jahr)

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

Die mit Ezetimib in Kombination mit Simvastatin erzielte absolute Senkung von LDL-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.

Aortenstenose

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

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

Im Vergleich zu Placebo führte die Kombination von 10 mg Ezetimib und 40 mg Simvastatin nicht zu einer signifikanten Verringerung des Risikos für MCE. Der primäre Endpunkt trat bei 333 Patienten (35,3%) in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und bei 355 Patienten (38,2%) in der Placebogruppe ein (Hazard Ratio in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe, 0,96; 95%-Konfidenzintervall, 0,83 bis 1,12; p = 0,59). Die Aortenklappe wurde bei 267 Patienten (28,3%) in der Ezetimib/ Simvastatin-Gruppe und bei 278 Patienten (29,9%) in der Placebogruppe ersetzt (Hazard Ratio, 1,00; 95%-KI, 0,84 bis 1,18; p = 0,97). Ein ischämisches kardiovaskuläres Ereignis trat bei weniger Patienten in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe (n = 148) als in der Place-

bogruppe (n = 187) auf (Hazard Ratio, 0,78; 95%-KI, 0,63 bis 0,97; p = 0,02), hauptsächlich aufgrund der kleineren Anzahl an Patienten, die einen Koronarbypass erhielten.
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), und demzufolge die Beobachtung aus der SEAS-Studie durch die SHARP-Studie nicht bestätigt werden konnte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Ezetimib rasch resorbiert und weitgehend zu einem pharmakologisch aktiven Phenol-Glukuronid (Ezetimib-Glukuronid) konjugiert. Die mittlere Plasma-maximalkonzentration (C_{max}) wird nach 1 bis 2 Stunden für Ezetimib-Glukuronid und nach 4 bis 12 Stunden für Ezetimib erreicht.
Die absolute Bioverfügbarkeit von Ezetimib kann nicht bestimmt werden, da die Substanz in wässrigen Lösungen, welche zur Injektion geeignet sind, praktisch unlöslich ist.
Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme (Mahlzeiten mit hohem Fettgehalt oder fettfreie Mahlzeiten) hatte keinen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit von Ezetimib, wenn es in der Form von Ezetimib 10 mg - Tabletten angewendet wurde. Ezetimib Hexal kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Ezetimib und Ezetimib-Glukuronid sind beim Menschen zu 99,7%, bzw. zu 88 – 92% an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Ezetimib wird hauptsächlich im Dünndarm und in der Leber über Glukuronidkonjugation (eine Phase-II-Reaktion) metabolisiert und anschließend über die Galle ausgeschieden. Bei allen untersuchten Spezies wurde ein minimaler oxidativer Metabolismus (eine Phase-I-Reaktion) beobachtet. 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. Sowohl Ezetimib als auch Ezetimib-Glukuronid werden langsam aus dem Plasma eliminiert und unterliegen einem signifikanten enterohepatischen Kreislauf. Die Halbwertszeit von Ezetimib und Ezetimib-Glukuronid beträgt ca. 22 Stunden.

Elimination

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

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Ezetimib sind bei Kindern ab ≥ 6 Jahren ähnlich wie bei Erwachsenen. Die Pharmakokinetik von Gesamt-Ezetimib bei Jugendlichen und Erwachsenen unterscheidet sich nicht. Pharmakokinetische Daten für Kinder unter 6 Jahren liegen nicht vor. Die klinischen Erfahrungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen beziehen sich auf Patienten mit HoFH, HeFH oder Sitosterinämie.

Ältere Patienten

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

Leberinsuffizienz

Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score 5 oder 6) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib etwa 1,7-mal größer als bei gesunden Probanden. In einer 14-tägigen Studie mit wiederholter Verabreichung (10 mg pro Tag) an Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score 7 - 9) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib am 1. und am 14. Tag etwa 4-mal größer als bei gesunden Probanden. Bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da die Folgen einer erhöhten Exposition mit Gesamt-Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score >9) nicht bekannt sind, wird Ezetimib Hexal für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Niereninsuffizienz

Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (n=8; mittlere Kreatinin-Clearance ≤30 ml/min/1,73 m^2) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib im Vergleich zu der bei gesunden Probanden (n = 9) etwa 1,5-fach größer. Diesem Ergebnis wird keine klinische Relevanz beigemessen. Daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich.
Bei einem weiteren Patienten in dieser Studie (nach Nierentransplantation und mit Polymedikation, u. a. Ciclosporin) kam es zu einer 12-fach höheren Exposition mit Gesamt-Ezetimib.

Geschlecht

Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei Frauen etwas höher (etwa 20%) als bei Männern.

Sowohl die Senkung des LDL-Cholesterinwerts als auch das Sicherheitsprofil sind bei mit Ezetimib behandelten Männern und Frauen vergleichbar. Daher ist keine geschlechtsabhängige Dosisanpassung erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien zur Toxizität nach wiederholter Gabe von Ezetimib wurden keine Zielorgane für toxische Wirkungen identifiziert. Bei Hunden war die Cholesterinkonzentration in der Blasengalle nach 4-wöchiger Behandlung mit Ezetimib (≥0,03 mg/kg/Tag) um das 2,5- bis 3,5-Fache erhöht. In einer 1-jährigen Studie an Hunden wurde bei Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag jedoch keine erhöhte Inzidenz von Cholelithiasis oder anderen hepatobiliären Wirkungen beobachtet. Die Relevanz dieser Daten für den Menschen ist nicht bekannt. Ein lithogenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung von Ezetimib Hexal kann nicht ausgeschlossen werden.

In Studien zur kombinierten Anwendung von Ezetimib und Statinen wurden im Wesentlichen toxische Wirkungen beobachtet, wie sie für die Behandlung mit Statinen typisch sind. Manche toxischen Wirkungen waren stärker ausgeprägt als bei einer Monotherapie mit Statinen. Dies wird auf pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen bei der kombinierten Behandlung zurückgeführt. In den klinischen Studien wurden keine derartigen Interaktionen festgestellt. Myopathien traten bei Ratten nur bei Exposition mit Dosen auf, die um ein Vielfaches über der humantherapeutischen Dosis lagen (ca. 20-facher AUC-Level für Statine und 500- bis 2.000-facher AUC-Level für die aktiven Metaboliten).

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Mikrokristalline Cellulose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Flaschen:

Nach Anbruch: 9 Monate. Nicht über 25°C lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackungen: In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Flaschen: Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Al/Al-Blisterpackung oder PVC/PVDC/Al-Blisterpackung: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 und 100 (Klinikpackung) Tabletten.

Weißes HDPE-Behältnis mit weißem manipulationsgesichertem Polypropylen-Schraubdeckel und integrierter LDPE-Kapsel mit Kieselgel: 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

Hexal Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. Zulassungsnummer

1–31838

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

12. März 2013

10. Stand der Information

Mai 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.