Inegy 10 mg/10 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib und 10 mg Simvastatin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 58,2 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Weiße bis gebrochen weiße kapselförmige Tabletten mit der Codierung “311”, “312”, “313” oder “315” auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

Inegy ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankeit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig davon, ob eine Vorbehandlung mit einem Statin stattfand.

Hypercholesterinämie

Inegy ist begleitend zu einer Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie angezeigt, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hypercholesterinämie

Der Patient sollte eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten, die auch während der Therapie mit Inegy fortzusetzen ist.

Die Anwendung erfolgt oral. Der Dosierungsbereich von Inegy reicht von 10 mg/10 mg pro Tag bis zu 10 mg/80 mg täglich am Abend. Es sind möglicherweise nicht alle Stärken in allen Mitgliedsstaaten erhältlich. Die übliche Dosis ist täglich 10 mg/20 mg oder 10 mg/40 mg, verabreicht als Einmalgabe am Abend.

Die Dosis 10 mg/80 mg wird nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen empfohlen, die ihr Behandlungsziel mit einer niedrigeren Dosis nicht erreicht haben und wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die potentiellen Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

Die Dosierung von Inegy erfolgt individuell, basierend auf der bekannten Wirksamkeit der verschiedenen Stärken von Inegy (siehe Abschnitt 5.1, Tabelle 1) und dem Ansprechen auf die bisherige cholesterinsenkende Therapie.

Falls erforderlich sind Dosisanpassungen in Intervallen von nicht weniger als 4 Wochen durchzuführen. Inegy kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tablette darf nicht zerteilt werden.

Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt Inegy 10 mg/40 mg täglich am Abend eingenommen. Die 10 mg/80 mg Dosierung wird nur empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die potenziellen Risiken überwiegt (siehe oben und die Abschnitte 4.3 und 4.4). Inegy kann bei diesen Patienten zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Therapien (z.B. LDL-Apherese) angewendet werden oder wenn derartige Therapien nicht verfügbar sind.

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

Gemeinsame Gabe mit anderen Arzneimitteln

Die Einnahme von Inegy muss mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Anionenaustauschers erfolgen.

Bei Patienten, die Inegy gleichzeitig mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem einnehmen, darf

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Einleitung der Behandlung muss unter Kontrolle eines spezialisierten Arztes erfolgen.
Jugendliche ab 10 Jahre (pubertärer Status: Jungen: Tanner Stadium II und darüber; Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche): Die klinische Erfahrung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten (im Alter von 10-17 Jahren) ist begrenzt. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/10 mg einmal täglich am Abend. Der empfohlene Dosierungsbereich reicht von 10 mg/10 mg bis zu maximal 10 mg/40 mg pro Tag (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
Kinder unter 10 Jahre: Aufgrund der unzureichenden Datenlage zur Sicherheit und Wirksamkeit wird die Behandlung mit Inegy für Kinder unter 10 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Die Erfahrung bei Kindern vor der Pubertät ist begrenzt.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
≥ 60 ml/min/1,73 $m^{2)}$ ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung mit einer glomerulären Filtrationsrate von < 60 ml/min/1,73 m^2 beträgt die empfohlene Inegy Dosis 10 mg / 20 mg, einmal täglich am Abend (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2). Höhere Dosen sollten mit Vorsicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Inegy wird oral eingenommen. Inegy kann als Einzeldosis am Abend eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Akute Lebererkrankung oder ungeklärte, anhaltende Erhöhung der Serum-Transaminasen.
- Gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC ca. um das 5-Fache oder mehr erhöhen wie z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelvinafir), Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und höheren Inegy Dosen als 10 mg/40 mg bei Patienten mit HoFH (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myopathie/Rhabdomyolyse

Nach Markteinführung von Ezetimib wurde über Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Die meisten Patienten, die eine Rhabdomyolyse entwickelten, nahmen Ezetimib gleichzeitig mit einem Statin ein. Über eine Rhabdomyolyse wurde jedoch sehr selten unter einer Monotherapie mit Ezetimib berichtet sowie sehr selten nach Gabe von Ezetimib zusätzlich zu Arzneimitteln, bei denen ein Zusammenhang mit einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko bekannt ist.
Inegy enthält Simvastatin. Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren verursacht Simvastatin gelegentlich eine Myopathie, die sich mit Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder –schwäche, verbunden mit Erhöhungen der Kreatinkinase (CK) um das 10-fache des oberen Normwerts manifestiert.
Manchmal zeigt sich die Myopathie in Form einer Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen aufgrund von Myoglobinurie und sehr selten mit tödlichem Ausgang. Das Risiko einer Myopathie ist bei hoher HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoraktivität im Plasma erhöht.
Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ist das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse bei Simvastatin dosisabhängig. Gemäß den klinischen Studien aus einer Datenbank, in denen 41.413 Patienten mit Simvastatin behandelt wurden, davon 24.747 (etwa 60%) in Studien mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von mindestens 4 Jahren, betrug die Inzidenz für Myopathien etwa 0,03%, 0,08% bzw. 0,61% bei täglich 20, 40 bzw. 80 mg. In diesen Studien wurden die Patienten sorgfältig überwacht und einige interagierende Arzneimittel waren ausgeschlossen.
In einer klinischen Studie erhielten Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte 80 mg Simvastatin pro Tag (durchschnittliche Beobachtungsdauer 6,7 Jahre). Die Häufigkeit von Myopathien lag bei ca. 1,0% im Vergleich zu 0,02% bei Patienten unter 20 mg pro Tag. Etwa die Hälfte dieser Myopathiefälle ereignete sich im ersten Jahr der Behandlung. Die Häufigkeit von Myopathien in den folgenden Jahren lag jeweils

bei ca. 0.1% (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).
Das Myopathierisiko ist für Patienten unter Inegy 10 mg/80 mg im Vergleich zu anderen Statin-basierten Therapien mit ähnlicher LDL-senkender Wirksamkeit größer. Demzufolge sollte Inegy 10 mg/80 mg nur Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen gegeben werden, die ihr Behandlungsziel mit niedrigeren Dosierungen nicht erreicht haben, und wenn der zu erwartende Nutzen die potenziellen Risiken übersteigt. Patienten unter Inegy 10 mg/80 mg, die zusätzlich ein anderes, damit wechselwirkendes, Arzneimittel benötigen, sollten auf eine niedrigere Inegy Dosis oder auf eine alternative Statintherapie eingestellt werden, welche ein geringeres Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen hat (siehe nachfolgend unter „Maßnahmen zur Verringerung des Myopathierisikos aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen“ sowie die Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).
In der IMPROVE IT-Studie (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 Inegy 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 Inegy-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 Inegy-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 dem Nachweis einer Nierenschädigung oder als zwei aufeinanderfolgende Erhöhungen des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 5- < 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 Inegy 10 mg/20 mg einmal täglich (n = 4.650) oder Plazebo (n = 4.620) (mediane Verlaufsbeobachtung 4,9 Jahre) erhielten, betrug die Inzidenz für Myopathien unter Inegy 0,2% bzw. 0,1% unter Plazebo (siehe Abschnitt 4.8).
Im Rahmen einer klinischen Studie (mediane Nachbeobachtung 3,9 Jahre), bei der Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko mit Simvastatin 40 mg/Tag behandelt wurden, lag die Inzidenz für Myopathien bei nicht-chinesischen Patienten (n = 7.367) bei ca. 0,05% im Vergleich zu 0,24% bei chinesischen Patienten (n = 5.468). Obwohl im Rahmen dieser klinischen Studie ausschließlich chinesische Patienten als einzige asiatische Population untersucht und ausgewertet wurden, sollte Inegy nur mit Vorsicht asiatischen Patienten verordnet und in der niedrigsten erforderlichen Dosis angewendet werden.

Verminderte Funktion von Transportproteinen

Eine verminderte Funktion des hepatischen OATP-Transportproteins kann die systemische Exposition von Simvastatinsäure sowie das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse erhöhen. Die verminderte Funktion kann als Ergebnis einer Hemmung durch interagierende Arzneimittel (z. B. Ciclosporin) entstehen oder bei Patienten auftreten, die Träger des SLCO1B1 c.521T>C Genotyps sind.
Patienten, die das Allel c.521T>C des SLCO1B1-Gens tragen, das ein weniger aktives OATP1B1-Protein kodiert, haben eine erhöhte systemische Exposition von Simvastatinsäure sowie ein erhöhtes Myopathierisiko. Das Risiko einer durch hochdosiertes Simvastatin (80 mg) bedingten Myopathie liegt ohne Gentest im Allgemeinen bei 1%. Basierend auf den Ergebnissen der SEARCH-Studie haben mit 80 mg behandelte Träger des homozygoten C-Allels (auch CC genannt) ein 15%iges Risiko für eine Myopathie innerhalb eines Jahres, während das Risiko bei Trägern des heterozygoten C-Allel (CT) bei 1,5% liegt.
Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT) haben diesbezüglich ein Risiko von 0,3% (siehe Abschnitt 5.2). Sofern verfügbar, sollten eine Genotypisierung bezüglich des Vorliegens des C-Allels als Teil der Nutzen-Risiko-Bewertung bei einzelnen Patienten vor Verordnung von Simvastatin 80 mg in Betracht gezogen sowie hohe Dosen bei identifizierten Trägern des CC- Genotyps vermieden werden. Das Fehlen dieses Gens bei der Genotypisierung schließt allerdings nicht aus, dass eine Myopathie dennoch auftreten kann.

Messungen der Kreatinkinase (CK)

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

Vor Beginn der Therapie

Alle Patienten, die auf Inegy eingestellt werden oder deren Dosis von Inegy erhöht wird, sind über das Risiko einer Myopathie aufzuklären und darüber zu informieren, dass sie unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitteilen.
Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse ist Vorsicht angebracht. Um einen Ausgangswert als Referenz festzustellen, ist in folgenden Situationen vor Behandlungsbeginn eine Bestimmung der CK durchzuführen:

- ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)
- weibliche Patienten

- Nierenfunktionsstörung
- unbehandelte Hypothyreose
- hereditäre Muskelerkrankungen in der eigenen Krankengeschichte oder in der Familienanamnese
- muskuläre Symptomatik unter Behandlung mit Statinen oder Fibraten in der Anamnese
- Alkoholmissbrauch

In solchen Fällen wird eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor der Behandlung und eine engmaschige Überwachung empfohlen. Bei Patienten, bei denen bereits eine Muskelerkrankung unter einer Behandlung mit Fibraten oder Statinen aufgetreten ist, ist die Therapie mit allen Produkten, die ein Statin enthalten (wie Inegy) nur mit besonderer Vorsicht zu beginnen. Sind die CK-Ausgangswerte signifikant erhöht (> dem 5-fachen des oberen Normwerts), darf die Therapie nicht begonnen werden.

Während der Behandlung

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

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

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

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

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

Maßnahmen zur Verringerung des Myopathierisikos aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen (siehe auch Abschnitt 4.5)

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist signifikant erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Inegy mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (wie z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelvinafir), Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten) sowie mit Ciclosporin, Danazol und Gemfibrozil. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit diesen Wirkstoffen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

Simvastatin darf nicht zusammen mit Fusidinsäure gegeben werden. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, welche diese Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Wird die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Die Patienten sollten darüber informiert werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden wenn sie Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.

Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure fortgesetzt werden. Sollte in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig sein, wie z. B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von Inegy mit Fusidinsäure nur im Einzelfall unter eng-

maschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.
Die Kombination von höheren Inegy Dosen als 10mg/20mg pro Tag mit lipidsenkenden Dosen von Niacin (≥ 1 g/Tag) ist zu vermeiden, sofern der klinische Nutzen das erhöhte Risiko einer Myopathie nicht überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).
Selten standen Fälle von Myopathie/Rhabdomyolyse mit der gleichzeitigen Verabreichung eines HMG-CoA-Hemmers und Niacin (Nikotinsäure) in lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1g/Tag) in Verbindung. Jedes dieser Arzneimittel kann bereits bei alleiniger Gabe eine Myopathie verursachen.
Im Rahmen einer klinischen Studie (mediane Nachbeobachtung 3,9 Jahre) bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und gut eingestellten LDL-C Spiegeln, die Simvastatin 40 mg/Tag mit oder ohne Ezetimib 10 mg erhielten, wurde durch Zugabe von Niacin (Nikotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) kein zusätzlicher Nutzen im Hinblick auf die kardiovaskuläre Situation beobachtet.
Ärzte, die eine Kombinationstherapie mit Simvastatin und Niacin (Nikotinsäure) in lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1g/Tag) bzw. Niacin-hältigen Arzneimitteln in Erwägung ziehen, müssen demzufolge den möglichen Nutzen sorgfältig gegen die potentiellen Risiken abwägen und die Patienten hinsichtlich irgendwelcher subjektiver und objektiver Symptome wie Muskelschmerzen, -ziehen oder –schwäche sorgfältig überwachen, insbesondere während der ersten Behandlungsmonate und wenn die Dosis einer der Arzneimittel erhöht wird.
Außerdem lag bei dieser Studie die Inzidenz für Myopathien bei chinesischen Patienten unter Simvastatin 40 mg oder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg bei ca. 0,24% im Vergleich zu 1,24% bei chinesischen Patienten unter Simvastatin 40 mg oder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg, die zusätzlich mit Nikotinsäure/Laropiprant 2.000 mg/40 mg mit veränderter Wirkstofffreisetzung behandelt wurden. Obwohl im Rahmen dieser klinischen Studie ausschließlich chinesische Patienten als einzige asiatische Population untersucht und ausgewertet wurden, und die Inzidenz für Myopathien bei chinesischen im Vergleich zu nicht-chinesischen Patienten höher ist, wird die gleichzeitige Anwendung von Inegy und Niacin (Nikotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) bei asiatischen Patienten nicht empfohlen.
Der Wirkstoff Acipimox ist strukturell mit Niacin verwandt. Obwohl Acipimox nicht untersucht wurde, könnten die Risiken für myotoxische Effekte ähnlich wie bei Niacin sein.
Die Kombination von Inegy in Dosen über 10 mg/20 mg pro Tag mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem sollte vermieden werden. Bei Patienten mit HoFH ist eine gemeinsame Anwendung von Inegy in höheren Dosen als 10 mg/40 mg täglich und Lomitapid zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).
Patienten, die gleichzeitig mit Inegy, vor allem Inegy in hohen Dosen, andere Arzneimittel einnehmen, die bei therapeutischer Dosierung moderate CYP3A4 Inhibitoren sind, könnten ein erhöhtes Myopathierisiko haben. Wird Inegy gleichzeitig mit einem moderaten CYP3A4 Inhibitor (Substanzen, welche die AUC ca. um das 2 - 5-Fache erhöhen) gegeben, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein. Bei bestimmten moderaten CYP3A4 Inhibitoren wie z. B. Diltiazem wird empfohlen eine Maximaldosis von 10 mg/20 mg Inegy nicht zu überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer gemeinsamen Verabreichung von Inegy und Fibraten wurde nicht untersucht. Wird Simvastatin gleichzeitig mit Fibraten (insbesondere Gemfibrozil) verabreicht, besteht ein erhöhtes Myopathie-Risiko. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Inegy und Gemfibrozil kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ebenfalls wird daher die gleichzeitige Anwendung mit anderen Fibraten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
Leberenzyme
In kontrollierten klinischen Studien zur Koadministration wurden bei Patienten, die Simvastatin zusammen mit Ezetimib erhielten, Erhöhungen der Transaminasenwerte (≥ dem 3-fachen des oberen Normwertes) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).
In der IMPROVE-IT-Studie erhielten 18.144 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte randomisiert entweder einmal täglich Inegy 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 Erhöhung der Transaminasenwerte (≥ dem 3-fachen des ULN) 2,5% in der Inegy-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 Inegy 10 mg/20 mg einmal täglich (n = 4.650) oder Plazebo (n = 4.620) (mediane Verlaufsbeobachtung 4,9 Jahre) erhielten, betrug die Inzidenz einer konsekutiven Erhöhung der Transaminasenwerte (≥ dem Dreifachen des oberen Normwertes [ULN] in Folge) unter Inegy 0,7% und 0,6% unter Plazebo (siehe Abschnitt 4.8).
Es werden daher vor Beginn der Behandlung mit Inegy Leberfunktionstests empfohlen und danach immer dann, wenn sie klinisch angezeigt sind. Bei Patienten, deren Dosis auf 10 mg/80 mg titriert wird, sind zusätzlich vor der Dosiserhöhung, drei Monate nach der Dosiserhöhung auf 10 mg/80 mg und danach in regelmäßigen Abständen (z. B. halbjährlich) während des ersten Behandlungsjahrs zu testen. Besondere Aufmerksamkeit ist auf Patienten zu richten, die während der Therapie erhöhte Transaminasenspiegel entwickeln. Bei diesen Patienten sind die Messungen umgehend zu wiederholen und häufiger durchzuführen. Schreiten die Transaminasenerhöhungen weiter fort, insbesondere bis zum Dreifachen des oberen Normwerts und persistieren, ist das Arzneimittel abzusetzen. Es sollte beachten werden, dass ALT aus dem Muskelgewebe

freigesetzt werden kann. Daher kann ein Anstieg von ALT mit CK ein Hinweis auf eine Myopathie sein (siehe vorher unter Myopathie/Rhabdomyolyse).
Selten wurde bei Patienten nach Markteinführung, die Statine einschließlich Simvastatin einnahmen, über Leberversagen mit teils tödlichem Ausgang berichtet. Sollten während der Behandlung mit Inegy schwerwiegende Beeinträchtigungen der Leber mit entsprechender klinischer Symptomatik und/oder Hyperbilirubinämie oder Ikterus auftreten, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden. Wenn keine andere Ursache feststellbar ist, darf die Behandlung mit Inegy nicht fortgesetzt werden.
Inegy ist mit Vorsicht bei Patienten zu verabreichen, die in erheblichen Mengen Alkohol zu sich nehmen.
Eingeschränkte Leberfunktion
Da die Wirkung einer erhöhten Exposition von Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht bekannt ist, wird Inegy für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).
Diabetes mellitus
Es liegen Hinweise vor, dass Arzneimittel aus der Klasse der Statine den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei einigen Patienten, mit hohem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes, Hyperglykämien verursachen, die eine gängige Diabetesbehandlung erfordern. Die Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine überwiegt jedoch dieses Risiko und dies sollte daher kein Grund für den Abbruch einer Statin-Behandlung sein.
Risiko-Patienten (Nüchtern-Glukose von 5,6 bis 6,9 mmol/L, BMI> 30kg/m^2, erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sind entsprechend der nationalen Richtlinien sowohl klinisch als auch biochemisch zu überwachen.
Kinder und Jugendliche
Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib in Kombination mit Simvastatin wurden bei Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie in einer kontrollierten klinischen Studie an heranwachsenden Jungen (Tanner Stadium II oder darüber) und Mädchen (mindestens 1 Jahr nach der Menarche) untersucht.
In dieser begrenzten kontrollierten Studie war im Allgemeinen keine Auswirkung auf Wachstum oder sexuelle Entwicklung bei den heranwachsenden Jungen oder Mädchen erkennbar, auch keine Auswirkung auf die Dauer des Menstruationszyklus der Mädchen. Jedoch wurde die Auswirkung von Ezetimib über einen längeren Zeitraum als 33 Wochen auf Wachstum und sexuelle Entwicklung nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).
Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib in Kombination mit Simvastatin in Dosen über 40 mg pro Tag wurden bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10-17 Jahren nicht untersucht.
Ezetimib wurde nicht bei Patienten unter 10 Jahren oder bei Mädchen vor der Menarche untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).
Die Langzeitwirkung einer Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.
Fibrate
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Ezetimib zusammen mit Fibraten wurde nicht untersucht (siehe oben und die Abschnitte 4.3 und 4.5).
Antikoagulanzien
Wird Inegy zusätzlich zu Warfarin, anderen Antikoagulanzien vom Coumarin-Typ oder Fluindion verabreicht, ist die International Normalized Ratio (INR) entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).
Interstitielle Lungenerkrankung
Unter einigen Statinen einschließlich Simvastatin wurden Fälle von interstitieller Lungenerkrankung berichtet, insbesondere bei einer Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.8.). Bestehende Anzeichen können Dyspnoe. unproduktiver Husten und Verschlechterung des Allgemeinzustands (Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber) sein. Falls bei einem Patienten der Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung besteht, ist die Therapie mit Inegy abzubrechen.
Sonstiger Bestandteil
Patienten mit einer seltenen, erblich bedingten Galactose-Intoleranz, einem Lapp-Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen**.**

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Wechselwirkungen mit lipidsenkenden Arzneimitteln, die bei Monotherapie eine Myopathie verursachen können
Das Risiko einer Myopathie, einschließlich einer Rhabdomyolyse, ist während einer gleichzeitigen Verabreichung von Simvastatin mit Fibraten erhöht. Außerdem kommt es zu einer pharmakokinetischen Interaktion zwischen Simvastatin und Gemfibrozil, die zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin führt (siehe unten „Pharmakokinetische Wechselwirkungen“ und die Abschnitte 4.3 und 4.4).In seltenen Fällen standen Myopathie/Rhabdomyolyse mit der gleichzeitigen Einnahme von Simvastatin und Niacin in lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1g/Tag) in Zusammenhang (siehe Abschnitt 4.4).
Fibrate können die Cholesterinausscheidung über die Galle erhöhen und so zu Cholelithiasis führen. In einer präklinischen Studie an Hunden erhöhte Ezetimib Cholesterin in der Gallenblase (siehe Abschnitt 5.3). Auch wenn die Bedeutung dieser präklinischen Befunde für den Menschen unbekannt ist, wird die gemeinsame Gabe von Inegy mit Fibraten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Empfehlungen zur Verschreibung interagierender Substanzen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst (weitere Informationen werden in den Abschnitten 4.2, 4.3 und 4.4 angeführt)
Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die mit einem erhöhten Risiko für Myopathie/Rhabdomyolyse assoziiert sind

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Inegy
Inegy
Niacin: In einer Studie mit 15 gesunden Erwachsenen bedingte die gleichzeitige Gabe von Inegy (10 mg/20 mg pro Tag über 7 Tage) und Niaspan mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (1000 mg über 2 Tage und 2000 mg über 5 Tage, jeweils nach einem fettreduziertem Frühstück) eine leichte Erhöhung der mittleren AUCs von Niacin (22%) und Nicotinursäure (19%). In der gleichen Studie wurde durch die gleichzeitige Gabe von Niaspan die mittleren AUCs von Ezetimib (9%), Gesamt-Ezetimib (26%), Simvastatin (20%) und Simvastatinsäure (35%) leicht erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit höheren Dosen Simvastatin wurden nicht durchgeführt.
Ezetimib
Antazida: Die gleichzeitige Anwendung von Antazida verminderte die Resorptionsrate von Ezetimib, beeinflusste aber nicht die Bioverfügbarkeit von Ezetimib. Der verminderten Resorptionsrate wird keine klinische Bedeutung beigemessen.
Colestyramin: Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin verkleinerte die mittlere Fläche unter der Kurve (AUC) von Gesamt-Ezetimib (Ezetimib und glukuronidiertes Ezetimib) um ca. 55%. Die gesteigerte Senkung des LDL-Cholesterins durch Hinzufügen von Inegy zu Colestyramin könnte durch diese Interaktion vermindert werden (siehe Abschnitt 4.2).
Ciclosporin: In einer Studie mit acht Patienten, die nach einer Nierentransplantation mit einer Kreatin-Clearance > 50 ml/min stabil auf eine Ciclosporin-Dosis eingestellt waren, war nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib die mittlere AUC von Gesamt-Ezetimib um das 3,4-fache vergrößert (Bereich: 2,3- bis 7,9-fache), verglichen mit einer gesunden Kontrollpopulation, die Ezetimib alleine erhielt, aus einer anderen Studie (n = 17). In einer weiteren Studie wies ein Patient nach einer Nierentransplantation mit schwerer Nierenfunktionsstörung, der Ciclosporin und zahlreiche andere Arzneimittel erhielt, eine um das 12-fache erhöhte Gesamt-Ezetimib-Exposition auf, im Vergleich zu den anderen Kontrollpersonen, die Ezetimib alleine einnahmen. In einer zweiphasigen Crossover-Studie mit 12 Probanden führte die Gabe von 20 mg Ezetimib/Tag über 8 Tage und einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin am 7. Tag im Mittel zu einer Vergrößerung der AUC von Ciclosporin um 15% (Bereich: Verkleinerung um 10% bis Vergrößerung um 51%), verglichen mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin allein. Es stehen keine Daten aus kontrollierten Studien

über die Veränderung der Ciclosporin-Exposition durch die gemeinsame Anwendung mit Ezetimib bei Patienten nach einer Nierentransplantation zur Verfügung.
Die gleichzeitige Anwendung von Inegy und Ciclosporin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Fibrate: Die gleichzeitige Anwendung von Fenofibrat oder Gemfibrozil erhöhte die Konzentration von Gesamt-Ezetimib ungefähr um das 1,5- bzw. 1,7-fache. Auch wenn diese Erhöhungen als klinisch nicht signifikant betrachtet werden, ist die gleichzeitige Gabe von Inegy mit Gemfibrozil kontraindiziert. Ebenfalls wird die gleichzeitige Gabe mit anderen Fibraten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Simvastatin
Simvastatin ist ein Substrat von Cytochrom P450 3A4. Potente Hemmer von Cytochrom P450 3A4 erhöhen das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse durch die Erhöhung der Konzentration der inhibitorischen Aktivität der HMG-CoA-Reduktase im Plasma während der Therapie mit Simvastatin. Zu diesen Inhibitoren zählen Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelvinafir), Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten. Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol führte zu einer mehr als 10-fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure (wirksamer Betahydroxysäure- Metabolit). Telithromycin führte zu einer 11-fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure.
Eine gleichzeitige Anwendung mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease- Inhibitoren (z.B. Nelvinafir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimitteln, die Cobicistat enthalten, sowie mit Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ist eine Behandlung mit potenten CYP3A4 Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC ca. um das 5-Fache oder mehr erhöhen) unvermeidbar, muss die Therapie mit Inegy während der Behandlungsdauer unterbrochen werden (und die Anwendung eines anderen Statins in Erwägung gezogen werden).
Vorsicht ist geboten, wenn Inegy mit bestimmten anderen, weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil oder Diltiazem (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Fluconazol: Selten wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin und Fluconazol über Fälle von Rhabdomyolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Ciclosporin: Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse wird durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin erhöht. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Obwohl der Mechanismus nicht vollständig geklärt ist, vergrößert Ciclosporin die AUC von HMG- CoA-Reduktase-Hemmern. Dieser Anstieg der AUC von Simvastatinsäure ist vermutlich teilweise auf eine Hemmung von CYP3A4 und/oder von OATP1B1 zurückzuführen.
Danazol: Das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse ist durch die gleichzeitige Anwendung von Danazol erhöht. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Danazol kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Gemfibrozil: Gemfibrozil erhöht die AUC der Simvastatinsäure um das 1,9-fache, möglicherweise aufgrund einer Hemmung des Glukuronidierungsweges und/oder von OATP1B1 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die gleichzeitige Gabe von Gemfibrozil ist kontraindiziert.
Fusidinsäure: Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Die gleichzeitige Gabe dieser Kombination kann zu erhöhten Plasmaspiegel beider Substanzen führen. Der dieser Wechselwirkung zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beiderseits begründet) ist derzeit noch nicht bekannt. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, die diese Kombination erhielten. Sofern die Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, ist Inegy während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).
Amiodaron: Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Gabe von Amiodaron und Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer klinischen Studie wurde bei 6% der Patienten, die 80 mg Simvastatin und Amiodaron einnahmen, über eine Myopathie berichtet. Die Dosis von Inegy darf daher 10 mg/20 mg pro Tag bei Patienten, die gleichzeitig Amiodaron-hältige Arzneimittel erhalten, nicht überschritten werden.
Kalziumkanalblocker
Verapamil: Das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil und 40 mg oder 80 mg Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4).
In einer Pharmakokinetik-Studie führte eine gleichzeitige Anwendung mit Verapamil zu einer 2,3fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Inegy darf daher 10/20 mg pro Tag bei Patienten, die gleichzeitig mit Verapamil behandelt werden, nicht überschritten werden.
Diltiazem: Das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem und 80 mg Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4).
In einer Pharmakokinetik-Studie führte die gleichzeitige Anwendung mit Diltiazem zu einer 2,7-fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Inegy darf daher 10/20 mg pro Tag bei Patienten, die gleichzeitig mit Diltiazem behandelt werden, nicht überschritten werden.
Amlodipin: Für Patienten unter Amlodipin, die gleichzeitig Simvastatin erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko

für Myopathien. In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin zu einer ca. 1,6-fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure. Die Dosis von Inegy darf daher 10/20 mg pro Tag bei Patienten, die gleichzeitig mit Amlodipin behandelt werden, nicht überschritten werden.
Lomitapid: Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse kann durch die gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und Simvastatin erhöht sein (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deshalb darf bei Patienten mit HoFH eine Dosis von Inegy 10/40 mg nicht überschritten werden, sofern diese gleichzeitig Lomitapid erhalten.
Moderate CYP3A4 Inhibitoren: Patienten, die gleichzeitig mit Inegy (vor allem in hohen Dosen) andere Arzneimittel einnehmen, die bei therapeutischer Dosierung moderate CYP3A4 Inhibitoren sind, könnten ein erhöhtes Myopathierisiko haben.
Inhibitoren des OATP1B1-Transportproteins: Simvastatinsäure ist ein Substrat des OATP1B1- Transportproteins. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Inhibitoren des OATP1B1- Transportproteins sind, kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von Simvastatinsäure und damit zu einer Erhöhung des Myopathierisikos führen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Grapefruitsaft: Grapefruitsaft hemmt Cytochrom P450 3A4. Der Genuss großer Mengen Grapefruitsaft (über 1 Liter pro Tag) bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin führte zu einer 7-fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure. Der Genuss von 240 ml Grapefruitsaft am Morgen und die Einnahme von Simvastatin am Abend führte ebenso zu einer 1,9-fachen Erhöhung.
Der Genuss von Grapefruitsaft ist daher während der Therapie mit Inegy zu vermeiden.
Colchizin: Es liegen Berichte über Myopathie und Rhabdomyolyse bei gleichzeitiger Anwendung von Colchizin und Simvastatin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Enge klinische Überwachung der Patienten, die eine Kombination dieser Arzneimittel anwenden, wird empfohlen.
Rifampicin: Da Rifampicin ein starker Induktor des CYP3A4 ist, kann bei Patienten unter Dauertherapie mit Rifampicin (z. B. bei Behandlung einer Tuberkulose) ein Wirksamkeitsverlust von Simvastatin auftreten. In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden war unter gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) für Simvastatin-Säure um 93% erniedrigt.
Niacin: Es wurden Fälle von Myopathie/Rhabdomyolyse unter Simvastatin in Kombination mit lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).
Wirkungen von Inegy auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel Ezetimib
In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass Ezetimib die Enzyme des Cytochrom-P450-Metabolismus nicht induziert. Es wurden keine klinisch bedeutenden pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Ezetimib und Arzneimitteln beobachtet, die bekanntermaßen über Cytochrom-P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 und 3A4 oder N-Acetyltransferase metabolisiert werden.
Antikoagulanzien: In einer Studie mit 12 männlichen Probanden hatte die gleichzeitige Anwendung von Ezetimib (10 mg einmal täglich) keine signifikante Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von Warfarin und auf die Prothrombinzeit. Nach Markteinführung wurde jedoch über Erhöhungen der International Normalized Ratio (INR) bei Patienten unter einer Warfarin- oder Fluindion-Therapie berichtet, die zusätzlich Ezetimib erhielten. Bei zusätzlicher Gabe von Inegy zu Warfarin, einem anderen Antikoagulans vom Cumarin-Typ oder Fluindion ist die International Normalized Ratio (INR) entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).
Simvastatin
Simvastatin übt keine inhibitorische Wirkung auf Cytochrom P450 3A4 aus. Daher wird auch keine Wirkung von Simvastatin auf die Plasmakonzentrationen von P450 3A4 metabolisierten Substanzen erwartet.
Orale Antikoagulanzien*:* In zwei klinischen Studien, von denen die eine mit Probanden, die andere mit Patienten mit Hypercholesterinämie durchgeführt wurde, führte Simvastatin 20-40 mg/Tag zu einer moderaten Wirkungsverstärkung von Antikoagulanzien vom Cumarin-Typ. Die Prothrombinzeit, angegeben als International Normalized Ratio (INR), erhöhte sich bei den Probanden von 1,7 auf 1,8 und bei den Patienten von 2,6 auf 3,4. Es wurde sehr selten über Fälle von Erhöhungen der INR berichtet. Daher sollte bei Patienten, die Cumarin-Derivate einnehmen, die Prothrombinzeit vor Beginn einer Therapie mit Inegy und danach in häufigen Abständen bestimmt werden, um sicherzustellen, dass keine signifikanten Veränderungen der Prothrombinzeit auftreten.
Nach Stabilisierung der Werte wird die Bestimmung der Prothrombinzeit anschließend in den Zeitabständen empfohlen, wie sie für Patienten unter der Therapie mit Cumarin-Derivaten üblich sind. Wird die Dosis von Inegy geändert oder Inegy abgesetzt, ist dieselbe Vorgehensweise einzuhalten. Die Therapie mit Simvastatin wurde nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit bei Patienten, die keine Antikoagulanzien einnahmen, in Zusammenhang gebracht.
Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Da Atherosklerose eine chronische Erkrankung ist, sollte eine Unterbrechung der lipidsenkenden Therapie während einer Schwangerschaft normalerweise kaum Einfluss auf das mit einer primären Hypercholesterinämie verbundene Langzeitrisiko haben.
Inegy
Inegy ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Zur Anwendung von Inegy während einer Schwan-

gerschaft liegen keine klinischen Daten vor. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Kombinationstherapie haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Simvastatin

Die Sicherheit von Simvastatin bei Schwangeren wurde nicht untersucht. Mit Simvastatin wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit Schwangeren durchgeführt. Selten wurde über kongenitale Anomalien nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren berichtet. Eine Analyse bisheriger Erfahrungen mit ca. 200 Frauen, die versehentlich Simvastatin oder einen strukturverwandten HMG-CoA- Reduktase-Inhibitor im ersten Trimenon der Schwangerschaft eingenommen hatten, zeigte kein, gegenüber der Gesamtpopulation, erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien.

Diese Fallzahl war statistisch ausreichend, um eine 2,5-fache oder größere Zunahme kongenitaler Anomalien im Vergleich zu der für eine Gesamtpopulation zu erwartenden Häufigkeit auszuschließen.

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

Ezetimib

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

Stillzeit

Inegy darf während der Stillzeit nicht angewendet werden. Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass Ezetimib in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob die Wirkstoffe von Inegy in die menschliche Muttermilch übertreten (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Ezetimib

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

Simvastatin

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass über Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen (Klinische Studien)

Die Sicherheit von Inegy (oder der Koadministration von Ezetimib und Simvastatin, entsprechend der Dosis von Inegy) wurde bei ungefähr 12.000 Patienten in klinischen Studien untersucht.

Die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse sind wie folgt angegeben:

Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000) einschließlich Einzelfälle.

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die mit Inegy behandelt wurden, und deren Inzidenz höher lag als unter Placebo (N=1340).

Nebenwirkungen mit Inegy und höhere Inzidenz als unter Placebo		
Systemorganklasse	***Nebenwirkung***	***Häufigkeit***
Untersuchungen	Erhöhung von ALT und/oder AST sowie der CK im Serum	Häufig
	Erhöhung von Bilirubin, Erhöhung von Harnsäure im Blut, Erhöhung von Gamma- Glutamyltransferase, Erhöhung der INR, Protein im Urin, Gewichtsabnahme	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerzen, Abdominalbeschwerden, Schmerzen im Oberbauch, Dyspepsie, Blähungen, Übelkeit, Erbrechen	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Hautausschlag	Gelegentlich

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Beschwerden im Bereich des Stützapparates, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Gliedmaßen	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, starke Müdigkeit, Unwohlsein, periphere Ödeme	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörungen	Gelegentlich

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die mit Inegy behandelt wurden (N=9.595) und deren Inzidenz höher lag als unter einer Behandlung mit Statinen (N=8.883).

Nebenwirkungen mit Inegy und höhere Inzidenz als unter Statinen		
Systemorganklasse	***Nebenwirkung***	***Häufigkeit***
Untersuchungen	Erhöhung von ALT und/ oder AST	Häufig
	Erhöhung von Bilirubin, Erhöhung von CK im Serum, Erhöhung von Gamma-Glutamyltransferase	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesien, Kopfschmerzen	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Spannen der Bauchdecke, Durchfall, trockener Mund, Dyspepsie, Blähungen, Refluxerkrankung, Erbrechen	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Häufig
	Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Schmerzen im Bereich des Stützapparates, Schmerzen in den Gliedmaßen	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, starke Müdigkeit, periphere Ödeme	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Gelegentlich

Kinder und Jugendliche

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

Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte

In der IMPROVE-IT-Studie (siehe Abschnitt 5.1), in der 18.144 Patienten entweder mit Inegy 10/40 mg (n=9.067; 6% der Patienten wurden auf Inegy 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 Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug 10,6% bei Patienten unter Inegy und 10,1% bei Patienten unter Simvastatin. Die Inzidenz einer Myopathie betrug 0,2% in der Inegy-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 Inegy-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 einem Nachweis auf eine Nierenschädigung oder als zwei aufeinanderfolgende Erhöhungen des Serumkreatinins (CK) um das ≥ 5- < 10-fasche 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 Transaminasenwerte (≥ dem 3-fachen des ULN) betrug 2,5% in der Inegy-Gruppe und 2,3% in der Simvastatin-Gruppe (siehe Abschnitt 4.4).
Nebenwirkungen, die Gallenblase betreffend, wurden bei 3,1% der Patienten in der Inegy-Gruppe im Vergleich zu 3,5% der Patienten in der Simvastatin-Gruppe berichtet. Die Inzidenz stationärer Einweisungen aufgrund einer Cholezystektomie betrug 1,5 % bei beiden Behandlungsgruppen. Krebserkrankungen (definiert als jegliche neu diagnostizierte maligne Erkrankung) wurden im Verlauf der Studie bei 9,4 % beziehungsweise 9,5 % der Patienten diagnostiziert.

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

In der SHARP-Studie („Study of Heart and Renal Protection“) (siehe Abschnitt 5.1), in der mehr als 9.000 Patienten mit Inegy 10 mg/20 mg einmal täglich (n = 4650) oder Plazebo (n = 4620) behandelt wurden,

ergaben sich bei einer medianen Verlaufsbeobachtung von 4,9 Jahren vergleichbare Sicherheitsprofile zwischen beiden Patientengruppen. In dieser Studie wurden lediglich schwerwiegende Nebenwirkungen und Behandlungsabbrüche als Folge jeglicher Nebenwirkungen erfasst. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen waren vergleichbar (10,4% der Patienten unter Inegy und 9,8% der Patienten unter Plazebo). Die Inzidenz für Myopathie/Rhabdomyolyse betrug bei den mit Inegy 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 Inegy 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 Inegy, 9,5% unter Plazebo), Hepatitis, Cholezystektomie oder Komplikationen mit Gallensteinen oder Pankreatitis.

Untersuchungen

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

Klinisch bedeutende Erhöhungen der CK (≥ dem 10-fachen des oberen Normwertes) wurden bei 0,2% der mit Inegy behandelten Patienten beobachtet.

Erfahrungen nach Markteinführung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden zusätzlich nach Markteinführung von Inegy oder während klinischer Studien oder nach Markteinführung der Einzelkomponenten berichtet.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Thrombocytopenie, Anämie

Erkrankungen des Nervensystems:

periphere Neuropathie, Gedächtnisstörungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Husten, Atemnot, interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Verstopfung, Pankreatitis, Gastritis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Alopezie, Erythema multiforme, Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, Urtikaria Anaphylaxie, Angioödem

Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Muskelkrämpfe, Myopathie* (einschließlich Myositis); Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4); Tendinopathie, gelegentlich einschließlich Sehnenruptur, immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM) (Häufigkeit nicht bekannt)**

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

** In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy - IMNM) eine autoimmunbedingte Myopathie, berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen. Muskelbiopsien zeigen eine nekrotisierende Myopathie ohne Zeichen einer signifikanten Entzündung; Besserung unter Anwendung von Immunsuppressiva (siehe Abschnitt 4.4).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

verminderter Appetit

Gefäßerkrankungen: Hitzewallungen,

erhöhter Blutdruck

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Schmerzen

Leber und Gallenerkrankungen:

Hepatitis/Gelbsucht, Leberversagen mit teils tödlichem Ausgang, Cholelithiasis, Cholezystitis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

erektile Dysfunktion

Psychiatrische Erkrankungen:

Depression, Schlaflosigkeit

Selten wurde über ein offensichtliches Hypersensitivitätssyndrom berichtet, das mit einigen der folgenden Symptome einherging: Angioödem, Lupus-ähnliches Syndrom, Polymyalgia rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, Arthritis und Arthralgie, Urtikaria, Photosensitivität, Fieber, Gesichtsrötung, Dyspnoe und allgemeines Krankheitsgefühl.

Untersuchungen:

Erhöhung der alkalischen Phosphatase, abnorme Leberfunktionstests
Erhöhungen von HbA1c und Nüchternglucosespiegel wurden im Zusammenhang mit Statinen, einschließlich Simvastatin, berichtet.
Selten wurde nach Markteinführung im Zusammenhang mit der Einnahme von Statinen einschließlich Simvastatin über kognitive Beeinträchtigungen (z. B. Gedächtnisverlust, Vergesslichkeit, Amnesie, Gedächtnisstörung, Verrwirrung) berichtet. Diese sind im Allgemeinen nicht schwerwiegend und nach Absetzen der Statine reversibel, mit unterschiedlichen Zeitspannen bis zum Auftreten (von 1 Tag bis zu Jahren) und Abklingen (3 Wochen im Median) der Symptome.
Über folgende zusätzliche Nebenwirkungen wurde bei einigen Statinen berichtet:
- Schlafstörungen, einschließlich Albträume
- sexuelle Dysfunktion
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit wird davon abhängen, ob Risikofaktoren vorliegen (Nüchtern- Glukose ≥ 5,6 mmol/L, BMI > 30 kg/m^2, erhöhte Triglyzeride, Hypertonie in der Anamnese) oder nicht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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
Inegy
Im Fall einer Überdosierung sind symptomatische und unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Eine Koadministration von Ezetimib (1.000 mg/kg) und Simvastatin (1.000 mg/kg) wurde von Mäusen und Ratten in Untersuchungen zur akuten Toxizität nach oraler Gabe gut vertragen. Bei diesen Tieren wurden keine klinischen Anzeichen einer toxischen Wirkung beobachtet. Die geschätzte orale LD_{50} lag für beide Spezies über 1.000 mg/kg Ezetimib sowie über 1.000 mg/kg Simvastatin.
Ezetimib
In klinischen Studien wurde die Gabe von 50 mg Ezetimib/Tag an 15 Probanden bis zu 14 Tage, bzw. 40 mg/Tag an 18 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie bis zu 56 Tage im Allgemeinen gut vertragen. Es wurden wenige Fälle von Überdosierung gemeldet, wobei die meisten nicht mit unerwünschten Ereignissen einhergingen. Die gemeldeten unerwünschten Ereignisse waren nicht schwerwiegend.
Bei Tieren wurden nach oral verabreichten Einzeldosen von 5.000 mg Ezetimib/kg an Ratten und Mäuse sowie von 3.000 mg Ezetimib/kg an Hunde keine toxischen Effekte beobachtet.
Simvastatin
Über einige Fälle von Überdosierung wurde berichtet. Die höchste eingenommene Dosis betrug 3,6 g Simvastatin. Bei keinem der Patienten kam es zu Folgeerscheinungen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen
ATC-Code: C10BA02
Inegy (Ezetimib/Simvastatin) ist ein lipidsenkendes Arzneimittel, das selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmt und die endogene Cholesterinsynthese hemmt.
Wirkmechanismus
Inegy
Das Cholesterin im Plasma stammt aus der intestinalen Resorption und der endogenen Synthese. Inegy enthält Ezetimib und Simvastatin, zwei lipidsenkende Stoffe mit komplementären Wirkmechanismen. Inegy senkt erhöhte Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, Triglyzeriden, non-HDL-Cholesterin und erhöht den HDL-Cholesterinwert durch die duale Hemmung der Cholesterinresorption und -synthese.
Ezetimib
Ezetimib hemmt die intestinale Cholesterinresorption. Ezetimib ist nach oraler Einnahme wirksam und seine Wirkungsweise unterscheidet sich von der anderer Klassen von cholesterinsenkenden Stoffen (z. B. Statine, Anionenaustauscher [Harze], Fibrinsäurederivate und Phytosterine). Der molekulare Angriffspunkt von Ezetimib ist das für den Sterol-Transport verantwortliche Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), das für die intestinale Aufnahme von Cholesterin und der Phytosterine 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 Wirkungsmechanismen zu einer komplementären Cholesterinsenkung.
In einer 2-wöchigen klinischen Studie mit 18 Patienten mit Hypercholesterinämie hemmte Ezetimib, im Vergleich zu Placebo, die intestinale Cholesterinresorption um ca. 54%.
Es wurden eine Reihe nicht-klinischer Untersuchungen durchgeführt, um die Selektivität von Ezetimib zur Hemmung der Cholesterinresorption zu bestimmen. Ezetimib hemmte die Resorption von radioaktiv markiertem [^{14}C]Cholesterin ohne Wirkung auf die Resorption von Triglyzeriden, Fettsäuren, Gallensäuren, Progesteron, Ethinylestradiol oder den fettlöslichen Vitaminen A und D.

Simvastatin

Nach oraler Einnahme wird Simvastatin, ein inaktives Lacton, in der Leber zur entsprechenden Betahydroxysäure hydrolysiert. Diese ist ein starker Inhibitor der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A(HMG-CoA)-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert die Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonat, einen frühen und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Biosynthese des Cholesterins.
Simvastatin senkt erwiesenermaßen normale und erhöhte Werte von LDL-Cholesterin. LDL entsteht aus VLDL und wird überwiegend über spezifische LDL-Rezeptoren abgebaut. Der LDL-senkende Wirkmechanismus von Simvastatin beruht wahrscheinlich sowohl auf der Abnahme der Konzentration von VLDL-Cholesterin als auch auf einer Induktion von LDL-Rezeptoren, und somit auf einer verminderten Produktion als auch auf einem verstärkten Abbau von LDL-Cholesterin. Die Konzentration von Apolipoprotein B nimmt während der Behandlung mit Simvastatin ebenfalls deutlich ab. Simvastatin bewirkt außerdem einen moderaten Anstieg des HDL-Cholesterins sowie eine Abnahme der Triglyzeride im Plasma. Insgesamt resultiert aus diesen Veränderungen eine Abnahme der Verhältnisse von Gesamt- zu HDL- Cholesterin und LDL- zu HDL-Cholesterin.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

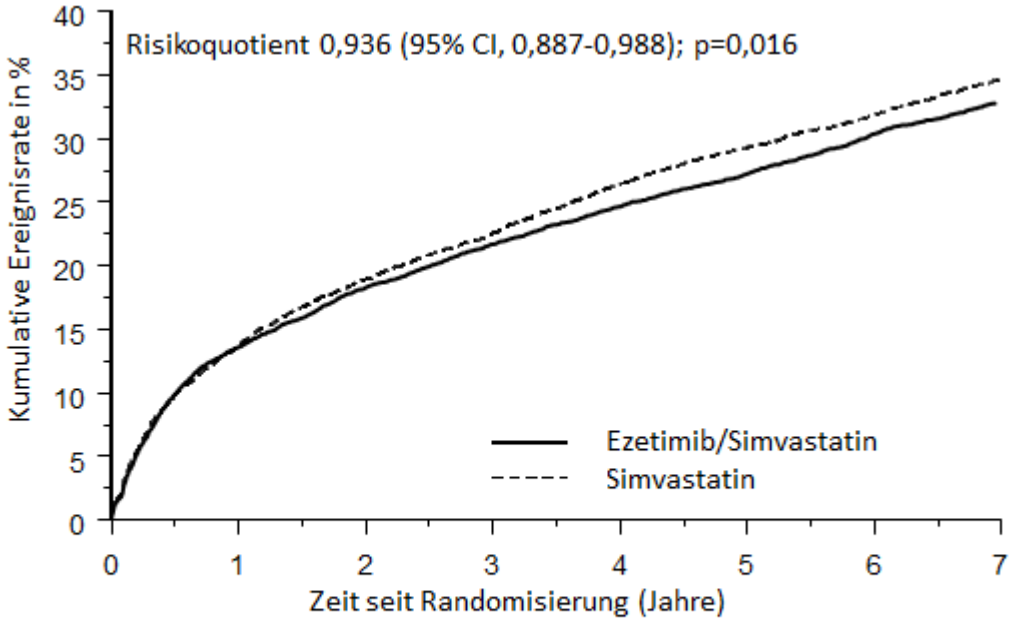
In kontrollierten klinischen Studien führte Inegy zu einer signifikanten Reduktion der Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, Triglyzeride und non-HDL-Cholesterin sowie einer Erhöhung von HDL-Cholesterin bei Patienten mit Hypercholesterinämie.

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

Es wurde gezeigt, dass Inegy das Auftreten von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte reduziert.
Im Rahmen der IMPROVE IT-Studie (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International- Trial), einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie wurden 18.144 Patienten untersucht, die innerhalb von 10 Tagen nach stationärer Einweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (ACS; entweder akuter Myokardinfarkt [MI] oder instabile Angina pectoris [AP]) in die Studie eingeschlossen wurden. Patienten mit akutem Koronarsyndroms, die nicht mit einer lipidsenkenden Therapie vorbehandelt waren, hatten einen LDL-Cholesterin von ≤ 125 mg/dl (≤ 3,2 mmol/l) und Patienten die bereits mit einer lipidsenkenden Therapie vorbehandelt waren, hatten ≤ 100 mg/dl (≤ 2,6 mmol/l). 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 Jahren nachbeobachtet.
Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 63,6 Jahre, 76% waren Männer, 84% waren kaukasischer Abstammung und 27% waren Diabetiker. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlussereignisses lag der durchschnittliche LDL-Cholesterinwert bei Patienten unter lipidsenkender Therapie (n=6.390) bei 80 mg/dl (2,1 mmol/l) und bei Patienten ohne lipidsenkender Vortherapie (n=11.594) bei 101 mg/dl (2,6 mmol/l). Vor der stationären Aufnahme aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (Studieneinschlussereignis) erhielten 34% der Patienten eine Vortherapie mit einem Statin. Nach einem Jahr lag der LDL-Cholesterinwert bei Patienten unter fortlaufender Behandlung bei 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) in der Inegy-Gruppe und 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l)in der Simvastatin-Gruppe. Bei den Patienten unter fortlaufender Studienmedikation wurden grundsätzlich die Lipidwerte erhoben.
Der primäre Endpunkt war eine Kombination der Ereignisse kardiovaskulärer Tod, schwerwiegende koronare Ereignisse (MCE; definiert als nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nachgewiesene instabile Angina pectoris mit erforderlicher stationärer Einweisung oder jegliche Art der Revaskularisierung mindestens 30 Tage nach Randomisierung) und nicht-tödlichem Schlaganfall. Die Studie zeigte, dass die Behandlung mit Inegy 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 Inegy-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 1). Die Gesamtsterblichkeit war in dieser Hochrisikogruppe unverändert (siehe Tabelle 1).
Insgesamt ergab sich ein Nutzen bei Betrachtung sämtlicher Schlaganfälle (unabhängig von der Ursache), jedoch wurde ein geringer, nicht-signifikanter Anstieg hämorrhagischer Schlaganfälle in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie-Gruppe beobachtet (siehe Tabelle 1). Das Risiko für hämorrhagischen Schlaganfall bei gemeinsamer Anwendung von Ezetimib mit einem stärker

wirksamen Statin wurde im Rahmen von langfristigen Endpunktstudien nicht untersucht.
Der Behandlungeffekt 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 Inegy auf den primären kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, schwerwiegenden koronaren Ereignissen sowie nicht-tödlichem Schlaganfall



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

Tabelle 1
Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse in der Behandlungsgruppe aller randomisierter Patienten in 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 und nicht-tödlicher Schlaganfall)	2.572	32,72%	2.742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Sekundäre kombinierte Wirksamkeitsendpunkte						
KHK Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, dringende koronare Revaskularisierung nach 30 Tagen	1.322	17,52%	1.448	18,88%	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Schwerwiegende koronare Ereignisse (MCE), nicht-tödlicher Schlaganfall, Tod (jegliche Ursache)	3.089	38,65%	3.246	40,25%	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
Kardiovaskulärer Tod, nicht- tödlicher Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit	2.716	34,49%	2.869	36,20%	0,945 (0,897; 0,996)	0,035

erforderlicher stationärer Einweisung jegliche Revaskularisierung nicht-tödlicher Schlaganfall						
Komponenten des primären kombinierten Endpunkts und ausgewählte Wirksamkeitsendpunkte (erstmaliges Auftreten eines jeweiligen Ereignisses zu jeglichem Zeitpunkt)						
Kardiovaskulärer Tod	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Schwerwiegende koronare Ereignisse (MCE):						
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	945	12,77%	1.083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Instabile Angina pectoris mit erforderlicher stationären Einweisung	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Koronare Revaskularisierung nach 30 Tagen	1.690	21,84%	1.793	23,36%	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Nicht-tödlicher Schlaganfall	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)	977	13,13%	1.118	14,82%	0.872 (0,800; 0,950)	0,002
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
Nicht-hämorrhagischer Schlaganfall[d]	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Hämorrhagischer Schlaganfall[d]	59	0,77%	43	0,59%	1.377 (0,930; 2,040)	0,110
Tod jegliche Ursache	1.215	15,36%	1.231	15,28%	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

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

Primäre Hypercholesterinämie

In einer doppelblinden, placebokontrollierten 8-wöchigen Studie wurden 240 Patienten mit Hypercholesterinämie untersucht, die bereits Simvastatin als Monotherapie erhielten, ohne das Ziel des National Cholesterol Education Program (NCEP) hinsichtlich des LDL-Cholesterinwerts zu erreichen (2,6 – 4,1 mmol/l [100-160 mg/dl] je nach Ausgangssituation). Nach der Randomisierung erhielten sie entweder 10 mg Ezetimib oder Placebo zusätzlich zu ihrer laufenden Simvastatin-Therapie.

Von den mit Simvastatin behandelten Patienten, die bei Studienbeginn unter dem Zielwert für LDL- Cholesterin lagen (etwa 80%), erreichten bei Studienende signifikant mehr Patienten unter Ezetimib mit Simvastatin den LDL-Cholesterin-Zielwert (76%) als Patienten unter Placebo mit Simvastatin (21,5%). Die Unterschiede in den entsprechenden Senkungen des LDL-Cholesterins waren signifikant (27% vs. 3%).

Außerdem senkte Ezetimib zusätzlich zu Simvastatin signifikant die Werte von Gesamtcholesterin, Apolipoprotein B und Triglyzeriden im Vergleich zu Placebo mit Simvastatin.

In einer multizentrischen, doppelblinden, Studie über 24 Wochen wurden 214 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen, die mit Thiazolidindionen (Rosiglitazon oder Pioglitazon) über mindestens 3 Monate und 20 mg Simvastatin über mindestens 6 Wochen behandelt wurden und deren LDL- Cholesterinwert im Mittel bei 2,4 mmol/l (93 mg/dl) lag. Nach der Randomisierung erhielten sie entweder 40 mg Simvastatin oder in Kombination jene Wirkstoffe, die Inegy 10 mg/20 mg entsprechen.

Inegy 10 mg/20 mg war signifikant wirksamer als die doppelte Simvastatin-Dosis von 40 mg im Bezug auf eine über die bereits mit 20 mg Simvastatin erreichte Reduktion hinausgehende Senkung der Werte von LDL-Cholesterin (-21% vs. 0), Gesamtcholesterin (-14% vs. -1%), Apolipoprotein B (-14% vs. -2%) und non-HDL-Cholesterin (-20% vs. -2%). Die Ergebnisse hinsichtlich der Werte von HDL-Cholesterin und Triglyzeriden unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse wurden nicht durch die Wahl des Thiazolidindions beeinflusst.

Die Wirksamkeit der verschiedenen Stärken von Inegy (10 mg/10 mg bis 10 mg/80 mg pro Tag) wurde in einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten, 12-wöchigen Studie untersucht, die alle verfügbaren Dosierungen von Inegy und alle relevanten Dosierungen von Simvastatin umfasste. Ein Vergleich der Patienten unter allen Dosen von Inegy mit jenen unter allen Dosen von Simvastatin zeigte, dass Inegy signifikant stärker die Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeriden (siehe Tabelle 2) sowie von Apolipoprotein B (-42% vs. -29%), non-HDL-Cholesterin (-49% vs. -34%) und C- reaktivem Protein

(-33% vs. -9%) senkte. Die Wirkungen von Inegy auf die Werte von HDL-Cholesterin waren den unter Simvastatin beobachteten Werten ähnlich. Eine weitere Analyse zeigte, dass Inegy die Werte von HDL-Cholesterin im Vergleich zu Placebo signifikant erhöhte.

Tabelle 2

Das Ansprechen auf Inegy von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (mittlere Veränderung[a] in % zum Ausgangswert [unbehandelt][b])

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

[a] Für Triglyzeride, % Median-Veränderung vom Ausgangswert

[b] Ausgangswert – keine Behandlung mit einem lipidsenkenden Arzneimittel

[c] gepoolte Dosen von Inegy (10 mg/10 mg - 10 mg /80 mg) senkte im Vergleich zu Simvastatin signifikant die Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeriden und erhöhte die Werte von HDL-Cholesterin signifikant im Vergleich zu Placebo.

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

In einer multizentrischen, doppelblind kontrollierten klinischen Studie (ENHANCE) wurden 720 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie randomisiert, wovon 357 (n=357) Ezetimibe 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 Ezetimibe/Simvastatin auf die Intima-Media-Dicke (IMT) der Arteria carotis zu untersuchen und ihn mit dem Effekt der Simvastatin Monotherapie zu vergleichen. Wie dieser Surrogatmarker die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität beeinflusst, konnte noch nicht gezeigt werden.

Wie die Ultraschall Untersuchung (B Mode) zeigte, gab es zwischen den beiden Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede im primären Endpunkt (Änderung der mittleren IMT aller sechs Karotidensegmente). Während der zweijährigen Studiendauer erhöhte sich die Intima-Media-Dicke um 0,0111 mm in der Gruppe der Kombinationstherapie Ezetimibe 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).

Ezetimibe 10 mg in Kombination mit Simvastatin 80 mg senkte LDL-C, Gesamtcholesterin, Apo B, und Triglyzeride signifikant verglichen mit Simvastatin 80 mg. Die prozentuelle Zunahme an HDL-C war in beiden Behandlungsarmen ähnlich. Die Nebenwirkungen, über die für die Kombination Ezetimibe 10 mg und Simvastatin 80 mg berichtet wurde entsprachen ihrem bekannten Sicherheitsprofil.

Inegy enthält Simvastatin. In zwei großangelegten, plazebokontrollierten klinischen Studien, der Scandinavian Simvastatin Survival Study (20-40 mg; N=4.444 Patienten) und der Heart Protection Study (40 mg; N=20.536 Patienten) wurden die Wirkungen einer Simvastatintherapie bei für koronare Ereignisse hochgefährdeten Patienten untersucht. Die Patienten litten entweder an einer KHK, Diabetes, peripheren Gefäßerkrankungen oder hatten bereits einen Schlaganfall oder ein anderes zerebrovaskuläres Ereignis in der Krankengeschichte.

Simvastatin führt nachweislich zu einer Reduktion des Gesamtmortalitätsrisikos aufgrund der Reduktion KHK bedingter Todesfälle, nicht letaler Myokardinfarkte und Schlaganfälle sowie der Notwendigkeit koronarer und nicht koronarer revaskularisierender Eingriffe.

Die Studie "Study of the Effectivness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH)" verglich die Wirkung einer Behandlung mit Simvastatin 80 mg mit jener mit 20 mg (mediane Nachbeobachtung 6,7 Jahre) auf wichtige vaskuläre Ereignisse („Major Vascular Events“ (MVE), definiert als KHK mit To-

desfolge, nicht tödlicher Myokardinfarkt, koronare Eingriffe zur Revaskularisation, nicht tödlicher Schlaganfall oder Schlaganfall mit Todesfolge, periphere Eingriffe zur Revaskularisation) bei 12.064 Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Krankengeschichte.
Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich dieser Ereignisse: Simvastatin 20 mg (n=1.553; 25,7%) vs Simvastatin 80 mg (n=1.477; 24,5%); RR, 094; 95% KI: 0,88- 1.01. Der absolute Unterschied der LDL-Cholesterinwerte betrug zwischen beiden Gruppen im Verlauf der Studie 0,35 ± 0,01 mmol/l. Das Sicherheitsprofil war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich, mit Ausnahme der Häufigkeit von Myopathien, die bei Patienten mit Simvastatin 80 mg ca. 1,0% betrug im Vergleich zu Patienten mit Simvastatin 20 mg mit 0,02%. Etwa die Hälfte dieser Myopathiefälle ereignete sich im ersten Jahr der Behandlung. Die Häufigkeit von Myopathien lag in den folgenden Jahren bei jeweils ca. 0,1%.

Kinder und Jugendliche

In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie wurden 142 Jungen (Tanner Stadium II und darüber) und 106 Mädchen nach der Menarche im Alter von 10 bis 17 Jahren (mittleres Alter 14,2 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) und LDL-Cholesterin-Ausgangswerten von 4,1 bis 10,4 mmol/l untersucht. Sie erhielten randomisiert 6 Wochen entweder Ezetimib 10 mg in Kombination mit Simvastatin (10, 20 oder 40 mg) oder Simvastatin allein (10, 20 oder 40 mg), danach 27 Wochen Ezetimib in Kombination mit 40 mg Simvastatin oder 40 mg Simvastatin allein sowie im Anschluss in einer offenen Studienverlängerung 20 Wochen Ezetimib in Kombination mit Simvastatin (10 mg, 20 mg oder 40 mg).
Nach 6 Wochen führte die gemeinsame Gabe von Ezetimib und Simvastatin (alle Dosen) zu signifikant niedrigeren Werten von Gesamtcholesterin (38% vs. 26%), LDL-Cholesterin (49% vs. 34%), Apo-B (39% vs. 27%) und non-HDL-Cholesterin (47% vs. 33%) als Simvastatin (alle Dosen) allein. Die Ergebnisse der Triglyzeridwerte (-17% vs. -12%) und HDL-Cholesterin (+7% vs. +6%) waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. In der Woche 33 stimmten die Ergebnisse mit den Werten in Woche 6 überein, wobei signifikant mehr Patienten unter Ezetimib in Kombination mit 40 mg Simvastatin (62%) das gemeinsame Behandlungsziel des NCEP (National Cholesterol Education Program) und der AAP (American Academy of Pediatrics) (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) für LDL-Cholesterin als jene Patienten unter 40 mg Simvastatin (25%) erreichten. In Woche 53, am Ende der offenen Studienverlängerung, blieben die Wirkungen auf die Lipidparameter konstant.
Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib in Kombination mit Simvastatin in Dosen über 40 mg pro Tag wurden bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren nicht untersucht. Die Langzeitwirkung der Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Inegy eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Indikation Hypercholesterinämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

In einer doppelblinden, randomisierten, 12-wöchigen Studie wurden Patienten mit klinischer und/oder genotypischer Diagnose einer HoFH untersucht. Daten einer Subgruppe mit Patienten (n=14), die zu Studienbeginn 40 mg Simvastatin erhielten, wurden analysiert. Eine Dosiserhöhung von 40 mg auf 80 mg Simvastatin (n=5) führte zu einer Senkung des LDL-Cholesterinwerts um 13% im Vergleich zum Ausgangswert unter 40 mg Simvastatin. Eine Inegy entsprechende Koadministration von Ezetimib und Simvastatin (10 mg/40 mg und 10 mg/80 mg gepoolt, n=9) führte zu einer Senkung des LDL- Cholesterinwerts um 23%, verglichen mit dem Ausgangswert unter 40 mg Simvastatin.
Bei jenen Patienten, die eine Inegy (10 mg/80 mg) entsprechende Koadministration von Ezetimib und Simvastatin (n=5) erhielten, kam es zu einer Senkung des LDL-Cholesterinwerts um 29%, verglichen mit dem Ausgangswert unter 40 mg Simvastatin.

Prävention schwerwiegender vaskulärer Ereignisse bei chronischer Nierenerkrankung

Die SHARP-Studie („Study of Heart and Renal Protection“) war eine multinationale, randomisierte, 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 Inegy 10 mg/20 mg Gruppe und 4.620 Patienten der Plazebo-Gruppe zugewiesen und über einen medianen Zeitraum von 4,9 Jahren beobachtet. Die Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt, 63% waren Männer, 72% waren kaukasischer Abstammung, 23% waren Diabetiker. Diejenigen Patienten, die nicht dialysiert wurden, wiesen eine mittlere glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von 26,5 ml/min/1,73 m^2 auf. Es gab keine Einschlusskriterien hinsichtlich der Lipidparameter. Zu Studienbeginn betrug die mittlere LDL-C Konzentration 108 mg/dl. Einschließlich der Patienten, die keine Studienmedikation mehr einnahmen, betrug nach einem Jahr Behandlungsdauer die Reduktion des LDL-C Spiegels relativ zu Plazebo 26 % bei alleiniger Gabe von 20 mg Simvastatin und 38 % unter Inegy 10 mg/20 mg.
Der im Studienprotokoll der SHARP-Studie festgelegte primäre Vergleich war eine Intention-to-treat (ITT) Analyse „schwerwiegender vaskulärer Ereignisse“ („MVE“; definiert als nicht-tödlicher Myokardinfarkt (MI) oder Herztod, Schlaganfall oder jegliche Behandlung zur Revaskularisierung) bei ausschließlich den Patienten, die anfänglich in die Inegy (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 Inegy (n = 4.650) oder Plazebo (n = 4.620) randomisierte Studienpopulation (zu Studienbeginn oder zum Zeitpunkt nach 1 Jahr) ein.
Die primäre Endpunktanalyse zeigte, dass Inegy 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 Inegy Gruppe).
Allerdings ermöglichte das Studiendesign keine Aussage zum Beitrag des Einzelbestandteils Ezetimib zur Wirksamkeit im Sinne einer signifikanten Risikoreduktion von schwerwiegenden vaskulären Ereignissen bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung.
Die einzelnen Komponenten des MVE Kombinationsereignisses bei allen randomisierten Patienten sind in Tabelle 3 dargestellt. Inegy reduzierte signifikant das Risiko eines Schlaganfalls und jeglicher Revaskularisierung. Bezüglich nicht-tödlichem Myokardinfarkt und Herztod besteht ein nicht signifikanter, numerischer Vorteil von Inegy gegenüber Plazebo.

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

Ereignisse	***Inegy 10 mg/ 20 mg (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
Jeglicher Schlaganfall	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Nicht hämorrhagischer Schlaganfall	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hämorrhagischer Schlaganfall	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Jegliche Revaskularisierung	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Schwerwiegende atherosklerotische Ereignisse (MAE)[b)]	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

a) Intention-to-treat Analyse aller Patienten, welche in der SHARP Studie in die Behandlungsarme Inegy oder Plazebo randomisiert wurden (initial oder nach einem Jahr)
b) MAE: definiertes Kombinationsereignis einschließlich nicht-tödlicher Myokardinfarkt (MI), kardialer, koronar bedingter Tod, nicht hämorrhagischer Schlaganfall oder jegliche Revaskularisierung

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

Aortenstenose

Die „Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis" Studie (SEAS) war eine multizentrische, doppelblinde, 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 Ezetimibe 10 mg und Simvastatin 40 mg zu erhalten.
Der primäre Endpunkt umfasste das Auftreten bedeutender kardiovaskulärer Ereignisse (MCE) bestehend aus Tod (kardiovaskulär bedingt), chirurgischem Aortenklappenersatz, kongestiver Herzinsuffizienz als Folge einer progressiven Aortenstenose, nicht-tödlicher Myocardinfarkt, Koronare Bypass Operation (CABG), Perkutane Koronare Intervention (PCI), Hospitalisierung auf Grund einer instabilen Angina pectoris und nicht hämorrhagischem Schlaganfall. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren Teil der primären Endpunkt-Kategorie.
Verglichen mit Plazebo konnte Ezetimibe/Simvastatin 10/40 mg das Risiko des Auftretens bedeutender kardiovaskulärer Ereignisse (MCE) nicht signifikant reduzieren. Der primäre Endpunkt trat in der Ezetimibe/Simvastatin Gruppe bei 333 Patienten (35,3%) ein, in der Plazebogruppe bei 355 Patienten (38,2%) (Hazard Ratio in der Ezetimibe/Simvastatin Gruppe 0,96; 95% Konfidenzintervall, 0,83 bis 1,12 p=0,59). Ein Aortenklappenersatz wurde im Ezetimibe/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 Ezetimi-

be/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 Ezetimibe/Simvastatin Gruppe auf (105 versus 70; p=0,01). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unsicher, da sich in der größeren SHARP-Studie die Gesamtzahl der Krebsfälle nicht unterschied (438 in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe versus 439 in der 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-Monotherapie-Gruppe), so dass die Beobachtung aus der SEAS-Studie weder durch die SHARP-Studie noch durch die IMPROVE-IT-Studie bestätigt werden konnte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Inegy

Inegy ist bioäquivalent zur Koadministration von Ezetimib und Simvastatin.

Ezetimib

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

Simvastatin

Die Verfügbarkeit der aktiven Betahydroxysäure nach einer oralen Simvastatindosis betrug im systemischen Kreislauf weniger als 5% der Dosis, was mit dem ausgeprägten First-Pass-Effekt in der Leber übereinstimmt. Im menschlichen Plasma sind der Betahydroxysäure-Metabolit und 4 weitere aktive Metaboliten als Hauptmetaboliten von Simvastatin zu finden.
Das Plasmaprofil der aktiven als auch Gesamt-Inhibitoren wurde im Vergleich zum Nüchternzustand nicht beeinflusst, wenn Simvastatin unmittelbar vor einer Testmahlzeit eingenommen wurde.

Verteilung

Ezetimib

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

Simvastatin

Simvastatin und die Betahydroxysäure sind beim Menschen an Plasmaproteine gebunden (95%).
Die Ergebnisse pharmakokinetischer Studien bei einmaliger und multipler Gabe von Simvastatin zeigten, dass die wiederholte Verabreichung des Arzneimittels nicht zu einer Akkumulation führt. In allen oben erwähnten pharmakokinetischen Studien traten die maximalen Inhibitorkonzentrationen im Plasma zwischen 1,3 und 2,4 Stunden nach der Einnahme auf.

Biotransformation

Ezetimib

Ezetimib wird vor allem im Dünndarm und der Leber über Glukuronidkonjugation (eine Phase-II-Reaktion) metabolisiert und anschließend über die Galle ausgeschieden.
In allen untersuchten Spezies wurde ein minimaler oxidativer Metabolismus (eine Phase-I-Reaktion) beobachtet. Ezetimib und Ezetimib-Glukuronid sind die hauptsächlich im Plasma nachgewiesenen Substanzen, wobei Ezetimib ca. 10-20% und Ezetimib-Glukuronid ca. 80-90% der Gesamtkonzentration im Plasma ausmachen. Ezetimib und Ezetimib-Glukuronid werden langsam aus dem Plasma eliminiert mit Hinweis auf einen signifikanten enterohepatischen Kreislauf. Die Halbwertszeit von Ezetimib und Ezetimib- Glukuronid beträgt ca. 22 Stunden.

Simvastatin

Simvastatin, ein inaktives Lacton, wird in vivo schnell zur entsprechenden Betahydroxysäure, einem potenten Hemmer der HMG-CoA-Reduktase, hydrolysiert. Die Hydrolyse findet vor allem in der Leber statt; im menschlichen Plasma verläuft sie sehr langsam.
Beim Menschen wird Simvastatin gut resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt in der Leber, der vom Blutfluss in der Leber abhängig ist. Die Leber ist der primäre Wirkort des Wirkstoffs mit nachfolgender Ausscheidung von Wirkstoffäquivalenten über die Galle. Daraus resultiert eine niedrige Verfügbarkeit der wirksamen Substanz im systemischen Kreislauf.
Die Halbwertszeit des Betahydroxysäure-Metaboliten beträgt durchschnittlich 1,9 Stunden nach intravenöser Injektion.

Elimination

Ezetimib
Nach oraler Gabe einer radioaktiv markierten Dosis von 20 mg [^{14}C]Ezetimib an Probanden fanden sich ca. 93% der gesamten Radioaktivität im Plasma als Gesamt-Ezetimib. Über einen Beobachtungszeitraum von 10 Tagen wurden ca. 78% der verabreichten radioaktiven Dosis in den Fäzes und 11% im Urin wiedergefunden. Nach 48 Stunden war keine Radioaktivität mehr im Plasma nachweisbar.
Simvastatin
Simvastatinsäure wird durch den Transporter OATP1B1 aktiv in die Hepatozyten aufgenommen.
Nach oraler Gabe einer radioaktiv markierten Dosis Simvastatin an Probanden wurden innerhalb von 96 Stunden 13% der Radioaktivität im Urin und 60% in den Fäzes wiedergefunden. Letztere Menge steht sowohl für resorbierte Anteile, die über die Galle ausgeschieden werden, als auch für nicht resorbierte Substanz. Nur durchschnittlich 0,3% einer i.v. Dosis wurden nach intravenöser Injektion des Betahydroxysäure-Metaboliten im Urin als Inhibitoren ausgeschieden.
Besondere Patientengruppen
Kinder und Jugendliche
Resorption und Metabolismus von Ezetimib sind bei Kindern und Jugendlichen (10-18 Jahre) ähnlich wie bei Erwachsenen. Die Pharmakokinetik von Gesamt-Ezetimib unterscheidet sich bei Jugendlichen und Erwachsenen nicht. Pharmakokinetische Daten für Kinder unter 10 Jahren liegen noch nicht vor. Klinische Erfahrungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen umfassen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder Sitosterinämie (siehe Abschnitt 4.2).
Ältere Patienten
Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) etwa doppelt so hoch wie bei jüngeren Patienten (18-45 Jahre). Die Senkung des LDL-Cholesterinwerts und das Sicherheitsprofil sind jedoch bei älteren und jüngeren mit Ezetimib behandelten Probanden vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2).
Eingeschränkte Leberfunktion
Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib war die AUC für Gesamt-Ezetimib bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5 oder 6) ca. 1,7-mal größer als bei Probanden. In einer 14- tägigen Studie mit Mehrfachdosierungen (10 mg pro Tag) bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7-9) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib am 1. und am 14. Tag ca. 4-mal größer als bei Probanden. Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da die Folgen einer erhöhten Exposition mit Gesamt-Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score > 9) nicht bekannt sind, wird Ezetimib für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Eingeschränkte Nierenfunktion
Ezetimib
Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung (n = 8; mittlere Kreatin-Clearance ≤ 30 ml/min) im Vergleich zu Probanden, (n = 9) um das ca. 1,5-fache vergrößert (siehe Abschnitt 4.2).
Ein weiterer Patient in dieser Studie (nach Nierentransplantation, unter multipler Arzneimitteltherapie u. a. mit Ciclosporin) hatte eine um das 12-fach erhöhte Exposition mit Gesamt-Ezetimib.
Simvastatin
In einer klinischen Studie zeigte sich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatin-Clearance <30 ml/min), dass nach Einmalgabe von einem eng verwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor die Plasmaspiegel der Gesamtinhibitoren etwa 2-mal höher waren als bei gesunden Probanden.
Geschlecht
Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei Frauen etwas höher (ca. 20%) als bei Männern. Unter Therapie mit Ezetimib sind sowohl die Senkung des LDL-Cholesterinwerts als auch das Sicherheitsprofil bei Männern und Frauen vergleichbar.
SLCO1B1 Polymorphismus
Träger des c.521T>C Allels des SLCO1B1-Gens haben eine niedrigere OATP1B1-Aktivität. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit (AUC) des wichtigsten aktiven Metaboliten, Simvastatinsäure, beträgt 120% bei heterozygoten Trägern (CT) des C-Allel und 221% bei homozygoten Trägern (CC), bezogen auf jene von Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT). Das C-Allel hat eine Häufigkeit von 18% in der europäischen Bevölkerung. Bei Patienten mit SLCO1B1 Polymorphismus besteht ein Risiko für eine verstärkte Exposition von Simvastatinsäure, welche zu einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Inegy
In Koadministrationsstudien mit Ezetimib und Simvastatin wurden im Wesentlichen die toxischen Effekte beobachtet, die für die Behandlung mit Statinen typisch sind. Manche toxischen Effekte waren stärker ausgeprägt als bei einer Monotherapie mit Statinen. Dieses wird auf pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Interaktionen bei Koadministrationsbehandlung zurückgeführt.
Derartige Interaktionen traten in den klinischen Studien nicht auf. Myopathien traten bei Ratten nur bei einer Exposition mit Dosen auf, die um ein Vielfaches über der humantherapeutischen Dosis lagen (ca. 20-fache

AUC-Konzentration für Statine und 1.800-fache AUC-Konzentration für den aktiven Metabolit). Es fanden sich keine Hinweise auf einen Einfluss der gemeinsamen Gabe von Ezetimib auf das myotoxische Potenzial von Simvastatin.
Bei Hunden wurden nach der gleichzeitigen Gaben von Ezetimib und Statinen Effekte auf die Leber bei geringer Exposition (≤ 1 der AUC beim Menschen) beobachtet. Deutliche Anstiege der Leberenzyme (ALT, AST), ohne Anzeichen einer Gewebsnekrose wurden festgestellt. Histopathologische Befunde der Leber (Gallenwegshyperplasie, Pigmentkumulation, mononukleäre Zellinfiltrate, verkleinerte Hepatozyten) wurden bei Hunden gefunden, die gleichzeitig Ezetimib und Simvastatin erhielten. Diese Veränderungen waren bei einer Behandlungsdauer von bis zu 14 Monaten nicht progredient. Nach Beendigung der Einnahme normalisierten sich die Leberbefunde.
Diese Ergebnisse stimmten mit jenen überein, die bei HMG-CoA-Reduktase-Hemmern beschrieben wurden bzw. wurden den sehr niedrigen Cholesterinwerten zugeschrieben, die bei den betroffenen Hunden erreicht wurden.
Die gleichzeitige Gabe von Ezetimib und Simvastatin war bei Ratten nicht teratogen. Bei trächtigen Kaninchen wurde eine geringe Zahl an Skelettmissbildungen (Blockwirbelbildung und verminderte Anzahl an Schwanzwirbeln) beobachtet.
In einer Reihe von in-vivo- und in-vitro-Assays zeigte Ezetimib allein oder zusammen mit Simvastatin kein genotoxisches Potenzial.
Ezetimib
In tierexperimentellen Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Ezetimib wurden keine Zielorgane für toxische Wirkungen identifiziert. Bei Hunden war nach 4-wöchiger Behandlung mit Ezetimib (≥ 0,03 mg/kg/Tag) die Cholesterinkonzentration in der Blasengalle um das 2,5- bis 3,5-fache erhöht. In einer Studie an Hunden über ein Jahr wurde bei Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag jedoch keine erhöhte Inzidenz von Cholelithiasis oder anderen hepatobiliären Effekten beobachtet. Die Bedeutung dieser Daten für den Menschen ist nicht bekannt. Ein lithogenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung von Ezetimib kann nicht ausgeschlossen werden.
Langzeituntersuchungen zur Kanzerogenität von Ezetimib verliefen negativ.
Ezetimib hatte weder einen Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten, noch erwies es sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen und beeinflusste nicht die prä- oder postnatale Entwicklung.
Ezetimib war bei trächtigen Ratten und Kaninchen unter multiplen Dosen von 1.000 mg/kg/Tag plazentagängig.
Simvastatin
Basierend auf konventionellen tierexperimentellen Untersuchungen zu Pharmakodynamik, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen sich keine Risiken für den Patienten ableiten, die nicht aufgrund des pharmakologischen Mechanismus zu erwarten wären. In den höchsten von Ratte und Kaninchen vertragenen Dosen, rief Simvastatin keine fetalen Missbildungen hervor und hatte keine Auswirkungen auf Fertilität, Fortpflanzung oder neonatale Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Butylhydroxyanisol
Citronensäure-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
mikrokristalline Cellulose
Propylgallat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.
Blister: In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Flaschen: Flaschen fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Inegy 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg und 10 mg/40 mg
Weiße HDPE Flaschen mit Folieninduktionsversiegelung, weißem kindersicheren Polypropylenverschluss und Silicagel-Trockenmittel, mit 100 Tabletten.
Inegy 10 mg/10 mg
Kaltgeformte Durchdrück-Blisterpackung bestehend aus einer PVC/Aluminium Folie/vinylbeschichtetem

Aluminium versiegelt mit Polyamid-gedecktem Laminatfilm in Packungsgrößen zu 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 oder 300 Tabletten, Multipack zu 98 Tabletten (2 Kartons zu je 49 Stück).
Kaltgeformte Einzeldosis-Durchdrück-Blisterpackung aus einer PVC/Aluminium Folie/vinylbeschichtetem Aluminium versiegelt mit Polyamid-gedecktem Laminatfilm in Packungsgrößen zu 30, 50, 100 oder 300 Tabletten.

Inegy 10 mg/20 mg und 10 mg/40 mg

Durchdrück-Blisterpackung aus opakem Polychlortrifluorethylen/PVC auf vinylbeschichtetem Aluminium in Packungen zu 90 Tabletten.

Inegy 10 mg/20 mg

Durchdrück-Blisterpackung aus opakem Polychlortrifluorethylen/PVC auf vinylbeschichtetem Aluminium in Packungen zu 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 oder 300 Tabletten.
Einzeldosis-Durchdrück-Blisterpackung aus opakem Polychlortrifluorethylen/PVC auf vinylbeschichtetem Aluminium in Packungen zu 30, 50, 100 oder 300 Tabletten.

Inegy 10 mg/40 mg und 10 mg/80 mg

Durchdrück-Blisterpackungen aus opakem Polychlortrifluorethylen/PVC auf vinylbeschichtetem Aluminium in Packungen zu 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, einem Multipack zu 98 (2 Kartons zu je 49), 100 oder 300 Tabletten.
Einzeldosis-Durchdrück-Blisterpackung aus opakem Polychlortrifluorethylen/PVC auf vinylbeschichtetem Aluminium in Packungen zu 30, 50, 100 oder 300 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon, Hertfordshire EN 11 9BU
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

1–25673

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

28. Dezember 2004 / 24. Mai 2014

10. Stand der Information

Februar 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.