

## **Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben**

### **FACHINFORMATION**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ezetimib Accord 10 mg Tabletten

#### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 83 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

#### **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

Weiß bis gebrochen weiß, kapselförmige, unbeschichtete Tabletten mit flacher Oberfläche und abgeschrägten Kanten, mit der Prägung „10“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Länge: 8,2 mm

Breite: 4,1 mm

Dicke: 2,6 mm

#### **4. KLINISCHE ANGABEN**

##### **4.1 Anwendungsgebiete**

###### Primäre Hypercholesterinämie

Ezetimib Accord wird zusammen mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) begleitend zu Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie angewendet, bei denen die Erkrankung durch ein Statin allein nicht ausreichend kontrolliert wird.

Eine Monotherapie mit Ezetimib Accord wird begleitend zu Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie angewendet, bei denen ein Statin als ungeeignet betrachtet wird oder die Statine nicht vertragen.

###### Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

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

#### Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

Ezetimib Accord wird zusammen mit einem Statin begleitend zu Diät bei Patienten mit HoFH angewendet. Die Patienten können auch begleitende Therapien (wie eine LDL-Apherese) erhalten.

#### Homozygote Sitosterinämie (Phytosterinämie)

Ezetimib Accord ist begleitend zur Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Sitosterinämie.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

### Dosierung

Der Patient muss eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten und diese während der Behandlung mit Ezetimib Accord fortsetzen.

Die Verabreichung erfolgt oral. Die empfohlene Dosis beträgt eine Ezetimib Accord 10 mg Tablette täglich. Ezetimib Accord kann zu jeder Tageszeit mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Wenn Ezetimib Accord zusätzlich zu einem Statin angewendet wird, ist entweder die indizierte übliche Anfangsdosis des betreffenden Statins oder die bereits angewendete höhere Statin-Dosis weiter einzunehmen. Dabei sind die Dosierungsanweisungen des betreffenden Statins zu beachten.

### Anwendung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte

Zur zusätzlichen Reduzierung kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte kann Ezetimib Accord 10 mg zusammen mit einem Statin mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Nutzen gegeben werden.

### Gleichzeitige Anwendung mit Gallensäurebindern

Die Einnahme von Ezetimib Accord muss entweder  $\geq 2$  Stunden vor oder  $\geq 4$  Stunden nach Einnahme des Gallensäurebinders erfolgen.

### Ältere Patienten

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

### Kinder und Jugendliche

Die Einleitung der Behandlung muss unter Aufsicht eines Spezialisten erfolgen.

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren ist nicht erwiesen. Die bislang verfügbaren Daten sind in Abschnitt 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 aufgeführt, es kann jedoch keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Wenn Ezetimib Accord zusammen mit einem Statin angewendet wird, sind die Dosierungsanweisungen für die Anwendung des betreffenden Statins bei Kindern zu beachten.

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

### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 5 bis 6) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer (Child-Pugh-Score 7 bis 9) oder

schwerer (Child-Pugh-Score > 9) Leberfunktionsstörung wird eine Behandlung mit Ezetimib Accord nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2.).

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ezetimib mit einem Statin ist die Fachinformation des betreffenden Arzneimittels zu beachten.

Während der Schwangerschaft und Stillzeit ist die Anwendung von Ezetimib zusammen mit einem Statin kontraindiziert.

Die Anwendung von Ezetimib zusammen mit einem Statin ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder ungeklärten anhaltenden Erhöhungen der Serumtransaminasen kontraindiziert.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ezetimib mit einem Statin ist die Fachinformation des betreffenden Arzneimittels zu beachten.

#### Leberenzyme

In kontrollierten Studien zur kombinierten Anwendung wurden bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit einem Statin erhielten, aufeinanderfolgende Erhöhungen der Transaminasenwerte (auf  $\geq 3 \times$  ONG [obere Normgrenze]) beobachtet. Wenn Ezetimib zusammen mit einem Statin verabreicht wird, sind zu Behandlungsbeginn sowie gemäß den Empfehlungen für das betreffende Statin Leberfunktionstests durchzuführen (siehe Abschnitt 4.8.).

In der IMPROVE-IT-Studie (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) wurden 18.144 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte randomisiert entweder mit Ezetimib/Simvastatin 10/40 mg täglich (n=9067) oder mit Simvastatin 40 mg täglich (n=9077) behandelt. Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 6,0 Jahren lag die Inzidenz aufeinanderfolgender Erhöhungen der Transaminasenwerte ( $\geq 3 \times$  ONG [obere Normgrenze]) in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe bei 2,5% und in der Simvastatin-Gruppe bei 2,3% (siehe Abschnitt 4.8).

In einer kontrollierten klinischen Studie, bei der über 9.000 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung randomisiert entweder Ezetimib 10 mg in Kombination mit Simvastatin 20 mg täglich (n=4.650) oder ein Placebo (n=4.620) erhielten (mittlere Beobachtungszeit 4,9 Jahre), traten aufeinanderfolgende Erhöhungen der Transaminasenwerte ( $> 3 \times$  ONG) bei 0,7% der mit Ezetimib plus Simvastatin behandelten Patienten und bei 0,6% der Patienten unter Placebo auf (siehe Abschnitt 4.8).

#### Skelettmuskulatur

Nach Markteinführung von Ezetimib wurde über Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Die meisten Patienten, die eine Rhabdomyolyse entwickelten, nahmen gleichzeitig mit Ezetimib ein Statin ein. Eine Rhabdomyolyse wurde jedoch auch sehr selten unter Ezetimib-Monotherapie und bei Gabe von Ezetimib zusätzlich zu anderen Wirkstoffen berichtet, die mit einem erhöhten Rhabdomyolyse-Risiko verbunden sind. Wenn aufgrund muskulärer Symptome

eine Myopathie vermutet wird oder diese durch einen Kreatinphosphokinase (CPK)-Wert von mehr als dem Zehnfachen der oberen Normgrenze bestätigt wird, sind Ezetimib, Statine jeder Art sowie diese anderen gleichzeitig eingenommenen Wirkstoffe umgehend abzusetzen. Alle Patienten sind zu Beginn der Behandlung mit Ezetimib auf das Risiko einer Myopathie hinzuweisen und anzuhalten, unerklärliche Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche unverzüglich zu melden (siehe Abschnitt 4.8).

In der IMPROVE-IT-Studie wurden 18.144 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte randomisiert entweder mit Ezetimib/Simvastatin 10/40 mg täglich (n=9067) oder mit Simvastatin 40 mg täglich (n=9077) behandelt. Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 6,0 Jahren lag die Inzidenz einer Myopathie in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe bei 0,2% und in der Simvastatin-Gruppe bei 0,1%. Myopathie war dabei definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung der Serum-Kreatinkinase (CK) auf  $\geq 10 \times$  ONG [obere Normgrenze] oder mit zwei aufeinanderfolgenden Erhöhungen der CK auf zwischen  $\geq 5$  und  $< 10 \times$  ONG. Die Inzidenz einer Rhabdomyolyse lag in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe bei 0,1% und in der Simvastatin-Gruppe bei 0,2%. Rhabdomyolyse war dabei definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung der Serum-CK auf  $\geq 10 \times$  ONG mit Nachweis einer Nierenschädigung oder mit zwei aufeinanderfolgenden Erhöhungen auf zwischen  $\geq 5$  und  $< 10 \times$  ONG mit Nachweis einer Nierenschädigung oder mit Erhöhung der CK auf  $\geq 10.000$  IE/l ohne Nachweis einer Nierenschädigung (siehe Abschnitt 4.8).

In einer klinischen Studie, bei der über 9.000 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung randomisiert entweder Ezetimib 10 mg in Kombination mit Simvastatin 20 mg täglich (n=4.650) oder ein Placebo (n=4.620) erhielten (mittlere Beobachtungszeit 4,9 Jahre), betrug die Inzidenz von Myopathie/Rhabdomyolyse bei den mit Ezetimib plus Simvastatin behandelten Patienten 0,2% und bei den Patienten unter Placebo 0,1% der (siehe Abschnitt 4.8).

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Da nicht bekannt ist, wie sich eine erhöhte Ezetimib-Exposition bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung auswirkt, wird Ezetimib bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib bei Patienten von 6 bis 10 Jahren mit heterozygoter familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie wurde in einer 12- wöchigen placebokontrollierten klinischen Studie untersucht. Die Effekte von Ezetimib bei einer Behandlungsdauer von mehr als 12 Wochen wurden in dieser Altersgruppe nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2).

Ezetimib wurde nicht bei Kindern unter 6 Jahren untersucht (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8.).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib in Kombination mit Simvastatin bei Patienten von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurde in einer kontrollierten klinischen Studie mit heranwachsenden Jungen (Tanner-Stadium II oder höher) und mit Mädchen mindestens ein Jahr nach der Menarche untersucht.

In dieser begrenzten kontrollierten Studie waren allgemein keine erkennbaren Auswirkungen auf das Wachstum oder die sexuelle Reifung der heranwachsenden Jungen und Mädchen und keine Auswirkungen auf die Länge des Menstruationszyklus bei Mädchen feststellbar. Die Auswirkungen von Ezetimib auf das Wachstum und die sexuelle Reifung bei einer Behandlungsdauer von mehr als 33 Wochen wurden jedoch nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib in Kombination mit Simvastatin-Dosen von mehr als 40 mg täglich wurden bei Kindern und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren nicht untersucht.

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

Die langfristige Wirksamkeit einer Behandlung mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren hinsichtlich der Senkung der Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

#### Fibrate

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib in Kombination mit Fibraten ist nicht erwiesen.

Besteht bei einem Patienten, der Ezetimib und Fenofibrat erhält, ein Verdacht auf eine Cholelithiasis, so ist eine Untersuchung der Gallenblase angezeigt und die Behandlung muss unterbrochen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

#### Ciclosporin

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

#### Antikoagulanzen

Bei Patienten, die Ezetimib zusätzlich zu Warfarin, einem anderen Antikoagulans vom Coumarin-Typ oder Fluindion erhalten, ist die International Normalised Ratio (INR) entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ezetimib Accord nicht einnehmen.

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

#### Antazida

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

#### Colestyramin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Colestyramin nahm die mittlere Fläche unter der Kurve (AUC) des Gesamt-Ezetimibs (Ezetimib + Ezetimib-Glucuronid) um rund 55% ab. Die schrittweise Reduktion des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) durch Zugabe von Ezetimib zu Colestyramin könnte durch diese Wechselwirkung abgeschwächt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Fibrate

Bei mit Fenofibrat und Ezetimib behandelten Patienten ist das mögliche Risiko einer Cholelithiasis und Gallenblasenerkrankung zu bedenken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Besteht bei einem Patienten, der Ezetimib und Fenofibrat erhält, ein Verdacht auf eine Cholelithiasis, so ist eine Untersuchung der Gallenblase angezeigt und die Behandlung muss unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

Fibrate können die Cholesterinausscheidung in die Galle erhöhen und so zu Cholelithiasis führen. In Tierstudien erhöhte Ezetimib manchmal das Cholesterin in der Gallenflüssigkeit; dies war jedoch nicht bei allen Spezies der Fall (siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko einer Steinbildung kann bei der therapeutischen Anwendung von Ezetimib nicht ausgeschlossen werden.

#### Statine

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

#### Ciclosporin

In einer Studie mit acht nierentransplantierten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von > 50 ml/min, die eine stabile Dosis Ciclosporin erhielten, war nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib die mittlere AUC des Gesamt-Ezetimibs 3,4-fach erhöht (Bereich: 2,3- bis 7,9-fach), verglichen mit einer gesunden Kontrollpopulation einer anderen Studie (n = 17) unter Ezetimib allein. In einer anderen Studie wies ein nierentransplanter Patient mit schwerer Nierenfunktionsstörung, der Ciclosporin und mehrere andere Arzneimittel erhielt, eine 12-fach höhere Gesamt-Ezetimib-Exposition auf als die gleichzeitig behandelten Kontrollpersonen, die nur Ezetimib erhielten. In einer zweiphasigen Crossover-Studie mit zwölf gesunden Probanden führte die tägliche Gabe von 20 mg Ezetimib über 8 Tage und eine Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin an Tag 7 verglichen mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin allein zu einer mittleren Zunahme der AUC von Ciclosporin um 15% (Bereich: Abnahme um 10 % bis Zunahme um 51 %). Eine kontrollierte Studie zur Auswirkung von gleichzeitig verabreichtem Ezetimib auf die Ciclosporin-Exposition bei nierentransplantierten Patienten wurde nicht durchgeführt. Bei mit Ciclosporin behandelten Patienten ist bei der Einleitung einer Behandlung mit Ezetimib Vorsicht geboten. Bei Patienten, die Ezetimib und Ciclosporin erhalten, müssen die Ciclosporin-Konzentrationen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Antikoagulanzen

Die gleichzeitige Verabreichung von Ezetimib (10 mg einmal täglich) hatte in einer Studie mit zwölf gesunden männlichen Erwachsenen keinen signifikanten Effekt auf die Bioverfügbarkeit von Warfarin und die Prothrombinzeit. Nach der Markteinführung wurde jedoch eine Erhöhung der „International Normalized Ratio“ (INR) bei Patienten berichtet, die Ezetimib zusätzlich zu Warfarin oder Fluindion erhielten. Bei Patienten, die Ezetimib zusätzlich zu Warfarin, einem anderen Antikoagulans vom Coumarin-Typ oder Fluindion erhalten, ist die INR entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

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

#### Schwangerschaft

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

#### Stillzeit

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

#### Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Führen von Fahrzeugen bzw. Bedienen von Maschinen ist jedoch zu beachten, dass über Schwindel berichtet wurde.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen (aus klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen)

In klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 112 Wochen wurden 2.396 Patienten mit 10 mg Ezetimib allein, 11.308 Patienten mit Ezetimib plus einem Statin und 185 Patienten mit Ezetimib plus Fenofibrat behandelt. Die auftretenden Nebenwirkungen waren normalerweise geringgradig und vorübergehend. Die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen unter Ezetimib und Placebo war ähnlich. Die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse unter Ezetimib war ebenfalls mit der unter Placebo vergleichbar.

Anwendung von Ezetimib allein oder zusammen mit einem Statin:

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten unter Ezetimib-Monotherapie (n = 2.396) und mit größerer Inzidenz als unter Placebo (n = 1.159) und bei Ezetimib in Kombination mit einem Statin (n = 11.308) und mit größerer Inzidenz als unter einem Statin allein (n = 9.361) beobachtet. Die Nebenwirkungen nach der Markteinführung (Anwendungsbeobachtung) beziehen sich auf die Anwendung von Ezetimib allein oder zusammen mit einem Statin.

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien von Ezetimib Accord (als Monotherapie oder zusammen mit einem Statin) oder von Ezetimib Accord nach Markteinführung berichtet wurden, allein oder zusammen mit einem Statin sind in Tabelle 1 angegeben. Diese Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse (SOK) und Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100 < 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000 < 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000 < 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

| <b>Systemorganklasse</b><br>Häufigkeit                              | <b>Nebenwirkungen</b>                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                 |                                                                                                                |
| Nicht bekannt                                                       | Thrombozytopenie                                                                                               |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                |                                                                                                                |
| Nicht bekannt                                                       | Überempfindlichkeit einschließlich Ausschlag, Urtikaria, Anaphylaxie und Angioödem                             |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                        |                                                                                                                |
| Gelegentlich                                                        | Verminderter Appetit                                                                                           |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                  |                                                                                                                |
| Nicht bekannt                                                       | Depression                                                                                                     |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                               |                                                                                                                |
| Häufig                                                              | Kopfschmerzen                                                                                                  |
| Gelegentlich                                                        | Parästhesie                                                                                                    |
| Nicht bekannt                                                       | Schwindel                                                                                                      |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                            |                                                                                                                |
| Gelegentlich                                                        | Hitzewallung, Hypertonie                                                                                       |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   |                                                                                                                |
| Gelegentlich                                                        | Husten                                                                                                         |
| Nicht bekannt                                                       | Dyspnoe                                                                                                        |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      |                                                                                                                |
| Häufig                                                              | Abdominalschmerzen, Diarrhö, Flatulenz                                                                         |
| Gelegentlich                                                        | Dyspepsie, gastroösophageale Refluxerkrankung, Übelkeit, Mundtrockenheit, Gastritis                            |
| Nicht bekannt                                                       | Pankreatitis, Obstipation                                                                                      |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                |                                                                                                                |
| Nicht bekannt                                                       | Hepatitis, Cholelithiasis, Cholezystitis                                                                       |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           |                                                                                                                |
| Gelegentlich                                                        | Pruritus, Ausschlag, Urtikaria                                                                                 |
| Nicht bekannt                                                       | Erythema multiforme                                                                                            |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>       |                                                                                                                |
| Häufig                                                              | Myalgie                                                                                                        |
| Gelegentlich                                                        | Arthralgie, Muskelspasmen, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen, muskuläre Schwäche, Schmerzen in den Extremitäten |
| Nicht bekannt                                                       | Myopathie/Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.4)                                                                  |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                                                                                                                |
| Häufig                                                              | Ermüdung (Fatigue)                                                                                             |
| Gelegentlich                                                        | Schmerzen im Brustkorb, Schmerzen, Asthenie, peripheres Ödem                                                   |
| <b>Untersuchungen</b>                                               |                                                                                                                |

|              |                                                                                                              |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Häufig       | ALT und/oder AST erhöht                                                                                      |
| Gelegentlich | Kreatinphosphokinase (CPK) im Blut erhöht,<br>Gamma-Glutamyltransferase erhöht,<br>Leberfunktionstest anomal |

#### Ezetimib in Kombination mit Fenofibrat:

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Bauchschmerzen (häufig).

In einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit Patienten mit gemischter Hyperlipidämie wurden 625 Patienten bis zu 12 Wochen lang und 576 Patienten bis zu 1 Jahr lang behandelt. Dabei schlossen 172 Patienten unter Ezetimib und Fenofibrat eine 12-wöchige Behandlung und 230 Patienten unter Ezetimib und Fenofibrat (einschließlich 109 Patienten, die in den ersten 12 Wochen nur Ezetimib erhielten) eine einjährige Behandlung ab. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, seltene Ereignisse in den Behandlungsgruppen zu vergleichen. Die Inzidenzraten (95% KI) klinisch bedeutsamer Erhöhungen ( $> 3 \times$  ONG, aufeinanderfolgend) der Serumtransaminasenwerte betrugen 4,5% (1,9, 8,8) bei der Fenofibrat-Monotherapie und 2,7% (1,2, 5,4) bei der Kombinationstherapie aus Ezetimib und Fenofibrat, angepasst an die Behandlungsdauer. Die entsprechenden Inzidenzraten für Cholezystektomie waren 0,6% (0,0, 3,1) bei der Fenofibrat-Monotherapie und 1,7% (0,6, 4,0) bei der Kombinationstherapie aus Ezetimib und Fenofibrat (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

#### Kinder und Jugendliche

In einer Studie mit Kindern (6 bis 10 Jahre) mit heterozygoter familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie ( $n = 138$ ) wurden Erhöhungen der ALT- und/oder AST-Werte ( $\geq 3 \times$  ONG, aufeinanderfolgend) bei 1,1% (1 Patient) der Ezetimib-Patienten gegenüber 0% in der Placebogruppe beobachtet. Es traten keine CPK-Erhöhungen ( $\geq 10 \times$  ONG) auf. Es wurden keine Fälle von Myopathie berichtet.

In einer separaten Studie mit Kindern und Jugendlichen (10 bis 17 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie ( $n = 248$ ) wurden Erhöhungen der ALT- und/oder AST-Werte ( $\geq 3 \times$  ONG, aufeinanderfolgend) bei 3% (4 Patienten) der Ezetimib/Simvastatin-Patienten gegenüber 2% (2 Patienten) in der Simvastatin-Monotherapiegruppe beobachtet; CPK-Erhöhungen ( $\geq 10 \times$  ONG) traten bei 2% (2 Patienten) bzw. bei 0 % auf. Es wurden keine Fälle von Myopathie berichtet.

Diese Studien waren nicht zum Vergleich seltener Nebenwirkungen geeignet.

#### Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte

In der IMPROVE-IT-Studie (siehe Abschnitt 5.1), in der 18.144 Patienten entweder mit Ezetimib/Simvastatin 10/40 mg ( $n=9067$ ; 6% davon auftitriert auf Ezetimib/Simvastatin 10/80 mg) oder mit Simvastatin 40 mg ( $n=9077$ ; 27% davon auftitriert auf Simvastatin 80 mg) behandelt wurden, waren die Sicherheitsprofile der beiden Behandlungsgruppen während der medianen Nachbeobachtungszeit von 6,0 Jahren vergleichbar. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug bei den mit Ezetimib/Simvastatin behandelten Patienten 10,6% und bei den mit Simvastatin behandelten Patienten 10,1%. Die Inzidenz einer Myopathie lag in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe bei 0,2% und in der Simvastatin-Gruppe bei 0,1%. Myopathie war dabei definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung der Serum-Kreatinkinase (CK) auf  $\geq 10 \times$  ONG [obere Normgrenze] oder mit zwei aufeinanderfolgenden Erhöhungen der CK auf zwischen  $\geq 5$  und  $< 10 \times$  ONG. Die Inzidenz einer Rhabdomyolyse lag in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe bei 0,1% und in der Simvastatin-Gruppe

bei 0,2%. Rhabdomyolyse war dabei definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung der CK auf  $\geq 10 \times$  ONG mit Nachweis einer Nierenschädigung oder mit zwei aufeinanderfolgenden Erhöhungen auf zwischen  $\geq 5$  und  $< 10 \times$  ONG mit Nachweis einer Nierenschädigung oder mit Erhöhung der CK auf  $\geq 10.000$  IE/l ohne Nachweis einer Nierenschädigung. Die Inzidenz von aufeinanderfolgenden Erhöhungen der Transaminasenwerte ( $\geq 3 \times$  ONG) betrug in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe 2,5% und in der Simvastatin-Gruppe 2,3% (siehe Abschnitt 4.4). Nebenwirkungen in Bezug auf die Gallenblase wurden bei 3,1% der Patienten in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und bei 3,5% der Patienten in der Simvastatin-Gruppe berichtet. Die Inzidenz stationärer Einweisungen aufgrund einer Cholezystektomie lag in beiden Behandlungsgruppen bei 1,5%. Krebserkrankungen (definiert als neu auftretende Malignome) wurden während der Studie bei 9,4% bzw. 9,5 % diagnostiziert.

#### Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

In der SHARP-Studie („Study of Heart and Renal Protection“) (siehe Abschnitt 5.1), bei der über 9.000 Patienten mit einer Fixkombination aus 10 mg Ezetimib plus 20 mg Simvastatin täglich (n = 4.650) oder mit Placebo (n = 4.620) behandelt wurden, ergaben sich bei einer mittleren Beobachtungszeit von 4,9 Jahren vergleichbare Sicherheitsprofile. In dieser Studie wurden ausschließlich schwere unerwünschte Ereignisse und Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse jeder Art erfasst. Die Therapieabbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse waren vergleichbar (10,4% der mit Ezetimib plus Simvastatin behandelten Patienten, 9,8% in der Placebo-Gruppe). Die Inzidenz von Myopathie/Rhabdomyolyse lag unter Ezetimib plus Simvastatin bei 0,2% und unter Placebo bei 0,1%. Aufeinanderfolgende Erhöhungen der Transaminasenwerte ( $> 3 \times$  ONG) traten bei 0,7% der mit Ezetimib plus Simvastatin behandelten Patienten und bei 0,6% der mit Placebo behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4). In dieser Studie wurde keine statistisch signifikante Zunahme der Inzidenz von vorab definierten unerwünschten Ereignissen berichtet, einschließlich Krebs (9,4% unter Ezetimib plus Simvastatin, 9,5% unter Placebo), Hepatitis, Cholezystektomie sowie Komplikationen von Gallensteinen oder Pankreatitis.

#### Laborwerte

In kontrollierten klinischen Monotherapie-Studien war die Inzidenz von klinisch bedeutenden Erhöhungen der Serumtransaminasenwerte (ALT und/oder AST  $\geq 3 \times$  ONG, aufeinanderfolgend) unter Ezetimib (0,5%) ähnlich wie unter Placebo (0,3%). In Studien mit kombinierter Anwendung lag die Inzidenz bei mit Ezetimib plus einem Statin behandelten Patienten bei 1,3% und bei nur mit einem Statin behandelten Patienten bei 0,4%. Die Erhöhungen waren meist asymptomatisch und gingen nicht mit einer Cholestase einher und die Werte kehrten nach Absetzen der Therapie oder bei fortgesetzter Behandlung meist auf den Ausgangswert zurück (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien wurden CPK-Werte  $> 10 \times$  ONG bei 4 von 1.674 (0,2%) Patienten unter Ezetimib allein gegenüber 1 von 786 (0,1%) Patienten unter Placebo sowie bei 1 von 917 (0,1%) Patienten unter Ezetimib plus Statin gegenüber 4 von 929 (0,4%) Patienten unter einem Statin allein berichtet. Ezetimib war im Vergleich zu dem jeweiligen Kontrollarm (Placebo oder Statin allein) nicht mit einem erhöhten Auftreten von Myopathie oder Rhabdomyolyse assoziiert (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

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

Es wurden einige Fälle von Überdosierung mit Ezetimib berichtet; meist traten dabei keine unerwünschten Wirkungen auf. Die berichteten unerwünschten Wirkungen waren nicht schwerwiegend. Im Falle einer Überdosierung sind symptomatische und unterstützende Maßnahmen zu ergreifen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

Ezetimib gehört zu einer neuartigen Klasse von lipidsenkenden Substanzen, die selektiv die Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen aus dem Darm hemmen. Ezetimib ist oral wirksam und unterscheidet sich in seinem Wirkmechanismus von anderen Klassen cholesterinsenkender Wirkstoffe (z.B. Statine, Gallensäurebildner [Harze], Fibrinsäurederivate und Phytosterine). Der molekulare Angriffspunkt von Ezetimib ist der Steroltransporter NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1), der für die intestinale Aufnahme von Cholesterin und Phytosterinen verantwortlich ist.

Ezetimib lagert sich am Bürstensaum des Dünndarms an und hemmt die Resorption von Cholesterin. Dadurch kommt es zu einem verminderten Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber. Statine reduzieren die Cholesterinsynthese in der Leber, und gemeinsam bewirken diese unterschiedlichen Mechanismen eine komplementäre Cholesterinsenkung. In einer zweiwöchigen klinischen Studie mit 18 Patienten mit Hypercholesterinämie hemmte Ezetimib die intestinale Cholesterinresorption im Vergleich zu Placebo um 54%.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Eine Reihe präklinischer Studien wurde durchgeführt, um die Selektivität von Ezetimib in Bezug auf die Hemmung der Cholesterinresorption zu untersuchen. Ezetimib hemmte die Resorption von [14C]-Cholesterin und hatte keine Wirkung auf die Resorption von Triglyceriden, Fettsäuren, Gallensäuren, Progesteron, Ethinylestradiol und der fettlöslichen Vitamine A und D.

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

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In kontrollierten klinischen Studien bewirkte Ezetimib als Monotherapie oder zusammen mit einem Statin angewendet bei Patienten mit Hypercholesterinämie eine signifikante Senkung von Gesamtcholesterin (Gesamt-C), Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C), Apolipoprotein B (Apo B) und Triglyceriden (TG) und erhöhte das High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C).

#### Primäre Hypercholesterinämie

Es wurde eine doppelblinde, placebokontrollierte 8-wöchige Studie mit 769 Patienten mit Hypercholesterinämie durchgeführt, die bereits eine Statin-Monotherapie erhielten und nicht den LDL-C-Zielwert des National Cholesterol Education Program (NCEP) (2,6 bis 4,1 mmol/l [100 bis 160 mg/dl], je nach Ausgangswert) erfüllten. Sie wurden randomisiert entweder einer Behandlung mit Ezetimib 10 mg oder Placebo zusätzlich zu ihrer fortlaufenden Statintherapie zugewiesen.

Von den statinbehandelten Patienten, die zu Studienbeginn das LDL-C-Ziel nicht erfüllten (ca. 82%), hatten am Endpunkt der Studie signifikant mehr Patienten unter Ezetimib als unter Placebo den LDL-C-Zielwert erreicht (72% bzw. 19%). Die entsprechenden LDL-C-Senkungen unterschieden sich signifikant (25% und 4% bei Ezetimib bzw. Placebo). Zudem bewirkte Ezetimib bei zusätzlicher Gabe zu einer laufenden Statin-Therapie verglichen mit Placebo eine signifikante Senkung der Gesamt-C-, Apo-B- und TG-Werte und erhöhte die HDL-C-Werte. Die Gabe von Ezetimib oder Placebo zusätzlich zu einer Statin-Therapie senkte den Medianwert von C-reaktivem Protein gegenüber dem Ausgangswert um 10% bzw. 0%.

In zwei doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten 12-wöchigen Studien mit 1.719 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie bewirkte Ezetimib 10 mg gegenüber Placebo eine signifikante Senkung von Gesamt-C (13%), LDL-C (19%), Apo B (14%) und TG (8%) sowie eine Erhöhung von HDL-C (3%). Ezetimib hatte zudem keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen der fettlöslichen Vitamine A, D und E oder auf die Prothrombinzeit. Wie andere lipidsenkende Wirkstoffe beeinträchtigte es die Produktion von Kortikosteroiden in der Nebennierenrinde nicht.

In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten klinischen Studie (ENHANCE) erhielten 720 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie zwei Jahre lang randomisiert entweder 10 mg Ezetimib in Kombination mit 80 mg Simvastatin (n = 357) oder 80 mg Simvastatin (n = 363). Primäres Ziel der Studie war es, die Wirkung der Kombinationstherapie mit Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie auf die Intima-media-Dicke (IMT) der Karotisarterie zu untersuchen. Die Bedeutung dieses Surrogatmarkers für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist noch nicht erwiesen.

Der primäre Endpunkt, die Veränderung der mittleren IMT aller sechs Karotissegmente, unterschied sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei Ultraschall-B-Untersuchungen nicht signifikant (p = 0,29). Unter 10 mg Ezetimib in Kombination mit 80 mg Simvastatin nahm die IMT während der zweijährigen Studiendauer um 0,0111 mm und unter 80 mg Simvastatin allein um 0,0058 mm zu (der mittlere IMT-Ausgangswert der Karotis betrug 0,68 mm bzw. 0,69 mm).

Die Behandlung mit 10 mg Ezetimib in Kombination mit 80 mg Simvastatin senkte die Werte von LDL-C, Gesamtcholesterin, Apo-B und TG signifikant stärker als die Behandlung mit 80 mg Simvastatin allein. Die prozentuale Erhöhung des HDL-C war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Die Nebenwirkungen, die unter der Kombination von 10 mg Ezetimib mit 80 mg Simvastatin berichtet wurden, entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil.

#### Kinder und Jugendliche

In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie erhielten 138 Patienten (59 Jungen und 79 Mädchen) im Alter von 6 bis 10 Jahren (mittleres Alter 8,3 Jahre) mit heterozygoter familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) und LDL-C Ausgangswerten

zwischen 3,74 und 9,92 mmol/l 12 Wochen lang randomisiert entweder 10 mg Ezetimib oder Placebo.

In Woche 12 waren die folgenden Werte unter Ezetimib verglichen mit Placebo signifikant reduziert: Gesamt-C (-21% vs. 0%), LDL-C (-28% vs. -1%), Apo-B (-22% vs. -1%) und non-HDL-C (-26% vs. 0%). Die TG- und HDL-C-Ergebnisse der beiden Behandlungsgruppen waren ähnlich (-6% vs. +8% und +2% vs. +1%).

In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie wurden 142 Jungen (Tanner-Stadium II oder höher) und 106 postmenarchale Mädchen im Alter von 10 bis 17 Jahren (mittleres Alter 14,2 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) und LDL-C-Ausgangswerten zwischen 4,1 und 10,4 mmol/l sechs Wochen lang randomisiert entweder mit Ezetimib 10 mg in Kombination mit Simvastatin (10, 20 oder 40 mg) oder mit Simvastatin (10, 20 oder 40 mg) allein behandelt und erhielten dann für die nächsten 27 Wochen Ezetimib in Kombination mit 40 mg Simvastatin bzw. 40 mg Simvastatin allein. Im Anschluss daran erhielten sie 20 Wochen lang unverblindet Ezetimib in Kombination mit Simvastatin (10 mg, 20 mg oder 40 mg).

In Woche 6 waren unter Ezetimib plus Simvastatin (alle Dosen) alle folgenden Parameter verglichen mit Simvastatin (alle Dosen) signifikant reduziert: Gesamt-C (38 % vs. 26 %), LDL-C (49 % vs. 34 %), Apo-B (39 % vs. 27 %) und non-HDL-C (47 % vs. 33 %). Die TG- und HDL-C-Ergebnisse in den beiden Behandlungsgruppen waren ähnlich (-17 % vs. -12 % und +7 % vs. +6 %). In Woche 33 stimmten die Ergebnisse mit denen in Woche 6 überein und signifikant mehr Patienten unter Ezetimib plus 40 mg Simvastatin (62 %) erreichten den NCEP/AAP-Idealwert (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) für LDL-C als Patienten unter 40 mg Simvastatin (25 %). In Woche 53, dem Ende der offenen Studienverlängerung, bestand die Wirkung auf die Lipidparameter fort.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib in Kombination mit Simvastatin-Dosen von mehr als 40 mg täglich wurden bei Kindern und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren nicht untersucht. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib in Kombination mit Simvastatin wurden bei Kindern unter 10 Jahren nicht untersucht.

Die langfristige Wirksamkeit einer Behandlung mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren hinsichtlich der Senkung der Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

#### Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

Die IMPROVE-IT-Studie (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie mit 18.144 Patienten, die innerhalb von 10 Tagen nach einer stationären Einweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (ACS; entweder akuter Myokardinfarkt [MI] oder instabile Angina pectoris [UA]) aufgenommen wurden. Patienten mit lipidsenkender Vortherapie hatten zum Zeitpunkt der Vorstellung mit ACS LDL-Cholesterinwerte von  $\leq 125$  mg/dl ( $\leq 3,2$  mmol/l), Patienten ohne lipidsenkende Vortherapie hatten LDL-Cholesterinwerte von  $\leq 100$  mg/dl ( $\leq 2,6$  mmol/l). Alle Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit entweder Ezetimib/Simvastatin 10/40 mg (n=9067) oder Simvastatin 40 mg (n=9077) zugewiesen und im Median 6,0 Jahre nachbeobachtet.

Das mittlere Alter der Patienten lag bei 63,6 Jahren; 76% waren Männer, 84% waren europäischstämmig und 27% waren Diabetiker. Der durchschnittliche LDL-Cholesterinwert zum Zeitpunkt des Studieneinschlussereignisses betrug bei den Patienten unter lipidsenkender Vortherapie (n=6390) 80 mg/dl (2,1 mmol/l) und bei denen ohne lipidsenkende Vortherapie (n=11594) 101 mg/dl (2,6 mmol/l). Vor der Krankenhauseinweisung aufgrund des ACS-Studieneinschlussereignisses wurden 34% der Patienten mit einem Statin behandelt. Nach einem Jahr betrug der durchschnittliche LDL-Cholesterinwert bei Patienten unter fortlaufender

Behandlung in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) und in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l). Die Lipidwerte wurden allgemein bei Patienten unter fortlaufender Behandlung mit der Studienmedikation erhoben.

Der primäre Endpunkt war eine Kombination der Ereignisse kardiovaskulärer Tod, schwere koronare Ereignisse (major coronary events, MCE; definiert als nicht tödlicher Myokardinfarkt, dokumentierte instabile Angina pectoris mit Notwendigkeit einer Krankenhauseinweisung oder jegliche mindestens 30 Tage nach der Behandlungsrandomisierung erfolgte koronare Revaskularisierung) und nicht tödlicher Schlaganfall. Die Studie zeigte, dass die Behandlung mit Ezetimib plus Simvastatin gegenüber Simvastatin allein einen zusätzlichen Nutzen in Bezug auf die Reduktion des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, MCE und nicht tödlichem Schlaganfall hatte (relative Risikoreduktion 6,4%,  $p=0,016$ ). Der primäre Endpunkt trat in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe bei 2572 der 9067 Patienten (Kaplan-Meier [KM]-Schätzwert nach 7 Jahren: 32,72%) und in der Simvastatin-Monotherapiegruppe bei 2742 von 9077 Patienten (KM-Schätzwert nach 7 Jahren: 34,67%) ein (siehe Abbildung 1 und Tabelle 2). Bei gemeinsamer Gabe mit anderen Statinen, die das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen nachweislich reduzieren, ist ein ähnlicher Zusatznutzen zu erwarten. Die Gesamtsterblichkeit in dieser Hochrisikogruppe war unverändert (siehe Tabelle 2).

Bei Betrachtung aller Schlaganfälle ergab sich ein allgemeiner Nutzen; in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe wurde im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie-Gruppe jedoch ein geringer, nicht signifikanter Anstieg hämorrhagischer Schlaganfälle beobachtet (siehe Tabelle 2). Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall bei gleichzeitiger Gabe von Ezetimib und stärkeren Statinen wurde nicht im Rahmen von Langzeit-Endpunktstudien untersucht.

Der Behandlungseffekt von Ezetimib/Simvastatin war allgemein mit den Gesamtergebnissen in vielen Subgruppen (einschließlich Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit, Diabetes-mellitus-Vorgeschichte, Ausgangslipidwerte, vorangegangene Statintherapie, früherer Schlaganfall und Hypertonie) konsistent.

Abbildung 1: Effekt von Ezetimib/Simvastatin auf den primären kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, schwerem koronarem Ereignis und nicht tödlichem Schlaganfall

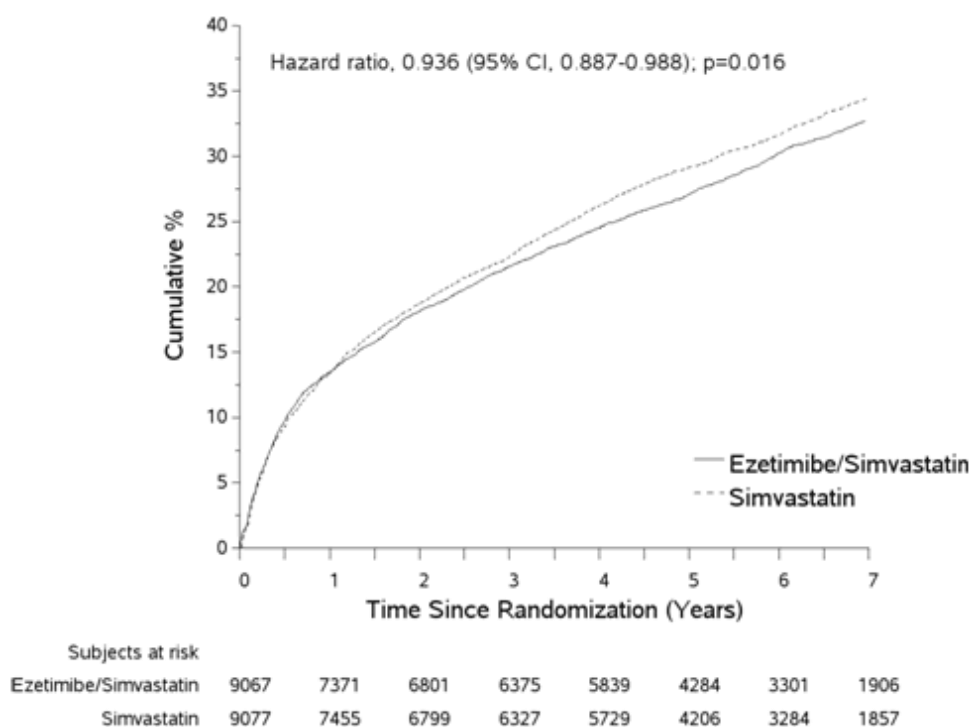


Tabelle2

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse nach Behandlungsgruppen bei allen randomisierten Patienten der IMPROVE-IT-Studie

| <b>Ergebnis</b>                                                                                                                                                        | <b>Ezetimib/Simvastatin<br/>10/40 mg<sup>a</sup><br/>(n=9067)</b> |                    | <b>Simvastatin<br/>40 mg<sup>b</sup><br/>(n=9077)</b> |                    | <b>Hazard-<br/>Ratio<br/>(95% KI)</b> | <b>p-<br/>Wert</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------|--------------------|
|                                                                                                                                                                        | n                                                                 | K-M % <sup>c</sup> | n                                                     | K-M % <sup>c</sup> |                                       |                    |
| <b>Primärer kombinierter Wirksamkeitsendpunkt</b>                                                                                                                      |                                                                   |                    |                                                       |                    |                                       |                    |
| (Kardiovaskulärer Tod, schwere koronare Ereignisse (MCE) und nicht tödlicher Schlaganfall)                                                                             | 2572                                                              | 32,72%             | 2742                                                  | 34,67%             | 0,936<br>(0,887, 0,988)               | 0,016              |
| <b>Sekundäre kombinierte Wirksamkeitsendpunkte</b>                                                                                                                     |                                                                   |                    |                                                       |                    |                                       |                    |
| Tod durch KHK, nicht tödlicher MI, dringende koronare Revaskularisierung nach 30 Tagen                                                                                 | 1322                                                              | 17,52%             | 1448                                                  | 18,88%             | 0,912<br>(0,847, 0,983)               | 0,016              |
| MCE, nicht tödlicher Schlaganfall, Tod (jegliche Ursache)                                                                                                              | 3089                                                              | 38,65%             | 3246                                                  | 40,25%             | 0,948<br>(0,903, 0,996)               | 0,035              |
| Kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher MI, instabile Angina pectoris mit Notwendigkeit einer Krankenhauseinweisung, nicht tödlicher Schlaganfall                        | 2716                                                              | 34,49%             | 2869                                                  | 36,20%             | 0,945<br>(0,897, 0,996)               | 0,035              |
| <b>Komponenten des primären kombinierten Endpunkts und ausgewählter Wirksamkeitsendpunkte (erstmaliges Auftreten des genannten Ereignisses zu jeglichem Zeitpunkt)</b> |                                                                   |                    |                                                       |                    |                                       |                    |
| Kardiovaskulärer Tod                                                                                                                                                   | 537                                                               | 6,89%              | 538                                                   | 6,84%              | 1,000<br>(0,887, 1,127)               | 0,997              |
| Schweres koronares Ereignis:                                                                                                                                           |                                                                   |                    |                                                       |                    |                                       |                    |
| Nicht tödlicher MI                                                                                                                                                     | 945                                                               | 12,77%             | 1083                                                  | 14,41%             | 0,871<br>(0,798, 0,950)               | 0,002              |
| Instabile Angina pectoris mit Notwendigkeit einer Krankenhauseinweisung                                                                                                | 156                                                               | 2,06%              | 148                                                   | 1,92%              | 1,059<br>(0,846, 1,326)               | 0,618              |
| Koronare Revaskularisierung nach 30 Tagen                                                                                                                              | 1690                                                              | 21,84%             | 1793                                                  | 23,36%             | 0,947<br>(0,886, 1,012)               | 0,107              |
| Nicht tödlicher Schlaganfall                                                                                                                                           | 245                                                               | 3,49%              | 305                                                   | 4,24%              | 0,802<br>(0,678, 0,949)               | 0,010              |
| Alle MI (tödlich und nicht tödlich)                                                                                                                                    | 977                                                               | 13,13%             | 1118                                                  | 14,82%             | 0,872<br>(0,800, 0,950)               | 0,002              |
| Alle Schlaganfälle (tödlich und nicht tödlich)                                                                                                                         | 296                                                               | 4,16%              | 345                                                   | 4,77%              | 0,857<br>(0,734, 1,001)               | 0,052              |

|                                                 |      |        |      |        |                            |       |
|-------------------------------------------------|------|--------|------|--------|----------------------------|-------|
| Nicht-hämorrhagischer Schlaganfall <sup>d</sup> | 242  | 3,48%  | 305  | 4,23%  | 0,793<br>(0,670,<br>0,939) | 0,007 |
| Hämorrhagischer Schlaganfall                    | 59   | 0,77%  | 43   | 0,59%  | 1,377<br>(0,930,<br>2,040) | 0,110 |
| Tod jeglicher Ursache                           | 1215 | 15,36% | 1231 | 15,28% | 0,989<br>(0,914,<br>1,070) | 0,782 |

<sup>a</sup> 6% wurden auf Ezetimib/Simvastatin 10/80 mg auftitriert

<sup>b</sup> 27% wurden auf Simvastatin 80 mg auftitriert

<sup>c</sup> Kaplan-Meier-Schätzung nach 7 Jahren

<sup>d</sup> schließt ischämischen Schlaganfall und nicht näher spezifizierten Schlaganfall ein

#### Prävention schwerwiegender vaskulärer Ereignisse bei chronischer Niereninsuffizienz (CNI)

Die SHARP-Studie („Study of Heart and Renal Protection“) war eine multinationale, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie mit 9.438 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Ein Drittel der Patienten waren zu Beginn der Studie dialysepflichtig. Insgesamt 4.650 Patienten erhielten eine Fixkombination aus Ezetimib 10 mg und Simvastatin 20 mg, 4.620 Patienten ein Placebo. Die mediane Beobachtungszeit betrug 4,9 Jahre. Das mittlere Patientenalter lag bei 62 Jahren; 63 % der Patienten waren männlich, 72 % kaukasischer Abstammung, 23 % Diabetiker. Bei den nicht dialysepflichtigen Patienten betrug die mittlere glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Es gab keine Einschlusskriterien hinsichtlich der Lipidparameter. Die mittlere LDL-C Konzentration zu Studienbeginn lag bei 108 mg/dl. Nach einem Jahr war der LDL-C-Wert (eingerechnet Patienten, die keine Studienmedikation mehr einnahmen) bei alleiniger Gabe von 20 mg Simvastatin gegenüber Placebo um 26 % reduziert; unter Ezetimib 10 mg in Kombination mit 20 mg Simvastatin war er um 38 % reduziert.

Der im Protokoll der SHARP-Studie vorgesehene primäre Vergleich bestand in einer Intention-To-Treat (ITT)-Analyse „schwerwiegender vaskulärer Ereignisse“ (MVE; definiert als nicht tödlicher Myokardinfarkt (MI) oder Herztod, Schlaganfall oder Revaskularisierungsmaßnahmen jeder Art) nur bei den Patienten, die zu Studienbeginn in die mit Ezetimib plus Simvastatin (n = 4.193) oder die mit Placebo (n = 4.191) behandelte Studiengruppe randomisiert wurden. Die Sekundäranalysen schlossen den gleichen kombinierten Endpunkt ein, der auch bei der gesamten für Ezetimib plus Simvastatin (n = 4.650) oder Placebo (n = 4.620) randomisierten Kohorte analysiert wurde (zu Studienbeginn oder nach 1 Jahr), sowie die darin enthaltenen einzelnen Endpunkte.

Die primäre Endpunktanalyse zeigte, dass Ezetimib in Kombination mit Simvastatin das Risiko von schwerwiegenden vaskulären Ereignissen signifikant senkte (749 Patienten mit Ereignissen in der Placebogruppe ggü. 639 Patienten in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe. Die relative Risikoreduktion betrug von 16 % (p = 0,001).

Das Studiendesign ermöglichte jedoch keine separate Aussage über den Beitrag des Einzelbestandteils Ezetimib zur Wirksamkeit im Sinne einer signifikanten Reduktion des Risikos von schwerwiegenden vaskulären Ereignissen bei Patienten mit CNI.

Die einzelnen Komponenten des MVE-Kombinationsereignisses bei allen randomisierten Patienten sind in Tabelle 3 dargestellt. Ezetimib in Kombination mit Simvastatin reduzierte das Risiko für Schlaganfälle und Revaskularisierungsmaßnahmen jeder Art signifikant; bei nicht tödlichem Myokardinfarkt und Herztod wies Ezetimib in Kombination mit Simvastatin einen nicht signifikanten numerischen Vorteil gegenüber Placebo auf.

Tabelle 3

Schwerwiegende vaskuläre Ereignisse bei allen in SHARP<sup>a</sup> randomisierten Patienten nach Behandlungsgruppen

| <u>Ergebnis</u>                                                 | Ezetimib 10 mg<br>in Kombination<br>mit Simvastatin<br>20 mg<br>(n = 4650) | Placebo<br>(n = 4.620) | <u>Relatives Risiko</u><br><u>(95% KI)</u> | <u>p-Wert</u> |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------|---------------|
| Schwerwiegende vaskuläre Ereignisse                             | 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          |
| Schlaganfall jeder Art                                          | 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          |
| Revaskularisierung jeder Art                                    | 284 (6,1%)                                                                 | 352 (7,6%)             | 0,79 (0,68-0,93)                           | 0,004         |
| Schwerwiegende atherosklerotische Ereignisse (MAE) <sup>b</sup> | 526 (11,3%)                                                                | 619 (13,4%)            | 0,83 (0,74-0,94)                           | 0,002         |

<sup>a</sup>Intention-To-Treat-Analyse aller SHARP-Patienten, die zu Studienbeginn oder nach 1 Jahr für die Behandlung mit Ezetimib plus Simvastatin oder Placebo randomisiert wurden

<sup>b</sup> MAE; definiert als Kombinationsereignis aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt (MI), Herztod, nicht hämorrhagischem Schlaganfall und Revaskularisierungsmaßnahmen aller Art

Die mit Ezetimib in Kombination mit Simvastatin erzielte absolute Senkung des LDL-Cholesterinwerts war bei Patienten, die zu Studienbeginn einen niedrigeren LDL-C-Wert (< 2,5 mmol/l) hatten oder dialysepflichtig waren, niedriger als bei den anderen Patienten; die Risikoreduktion in diesen beiden Gruppen war entsprechend vermindert.

#### Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

Im Rahmen einer doppelblinden, randomisierten 12-wöchigen Studie erhielten 50 Patienten mit klinischer und/oder genotypischer HoFH-Diagnose entweder Atorvastatin oder Simvastatin (40 mg) mit oder ohne begleitende LDL-Apherese. Die Gabe von Ezetimib zusätzlich zu Atorvastatin (40 oder 80 mg) oder Simvastatin (40 oder 80 mg) reduzierte den LDL-C-Wert verglichen mit einer Erhöhung der Simvastatin- oder Atorvastatin-Monotherapie von 40 auf 80 mg signifikant um 15%.

#### Homozygote Sitosterinämie (Phytosterinämie)

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

#### Aortenstenose

Die SEAS-Studie (Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis) war eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit einer medianen Dauer von 4,4

Jahren. Daran teil nahmen 1.873 Patienten mit asymptomatischer Aortenstenose (AS), die durch eine mittels Doppler-Sonografie in der Aorta gemessene Peak-Flow-Rate zwischen 2,5 und 4,0 m/s dokumentiert war. In die Studie wurden nur Patienten aufgenommen, bei denen keine Statintherapie zur Reduktion des Risikos einer atherosklerotischen Herzkrankheit als notwendig angesehen wurde. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 für die Behandlung mit Placebo oder mit einer Kombination aus 10 mg Ezetimib und 40 mg Simvastatin täglich randomisiert.

Der primäre Endpunkt war eine Kombination schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (major cardiovascular events, MCE). Einbezogen wurden kardiovaskulärer Tod, Aortenklappenersatz (AKE), kongestive Herzinsuffizienz (KHI) infolge eines Fortschreitens der AS, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Koronararterien-Bypass (KAB), perkutane Koronarintervention (PKI), Krankenhauseinweisung aufgrund instabiler Angina pectoris und nicht hämorrhagischer Schlaganfall. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren Kombinationen von Untergruppen der Ereigniskategorien des primären Endpunkts.

Die Kombination von Ezetimib/Simvastatin 10/40 mg verringerte im Vergleich zu Placebo das MCE-Risiko nicht signifikant. Der primäre Endpunkt trat bei 333 Patienten (35,3%) in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und bei 355 Patienten (38,2%) in der Placebogruppe ein (Hazard-Ratio in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe 0,96; 95%-Konfidenzintervall 0,83 bis 1,12;  $p = 0,59$ ). Ein Aortenklappenersatz wurde bei 267 Patienten (28,3%) in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und bei 278 Patienten (29,9%) in der Placebogruppe durchgeführt (Hazard-Ratio 1,00; 95%-KI 0,84 bis 1,18;  $p = 0,97$ ). Bei weniger Patienten in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe ( $n=148$ ) als in der Placebogruppe ( $n=187$ ) trat ein ischämisches kardiovaskuläres Ereignis auf (Hazard-Ratio 0,78; 95%-KI 0,63 bis 0,97;  $p = 0,02$ ); dies lag hauptsächlich an der geringeren Zahl von Patienten, die einen Koronararterien-Bypass erhielten.

Krebserkrankungen traten in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe häufiger auf (105 vs. 70,  $p = 0,01$ ). Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist unklar, da sich in der größeren SHARP-Studie die Gesamtzahl der Krebsneuerkrankungen (438 in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe vs. 439 in der Placebogruppe) nicht unterschied. Darüber hinaus unterschied sich in der IMPROVE-IT-Studie die Gesamtzahl der Patienten mit neuen Malignomen zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant (853 in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe ggü. 863 in der Simvastatin-Gruppe); das Ergebnis der SEAS-Studie konnte daher weder durch die SHARP- noch durch die IMPROVE-IT-Studie bestätigt werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach oraler Gabe wird Ezetimib rasch resorbiert und weitgehend zu einem pharmakologisch aktiven phenolischen Glucuronid (Ezetimib-Glucuronid) konjugiert. Die durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) von Ezetimib-Glucuronid werden nach 1 bis 2 Stunden, die von Ezetimib nach 4 bis 12 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ezetimib kann nicht bestimmt werden, da die Substanz in wässrigen Medien, die zur Injektion geeignet sind, praktisch unlöslich ist.

Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme (fettreiche oder fettfreie Mahlzeiten) hatte keinen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit von Ezetimib, wenn dieses in Form von 10 mg-Ezetimib-Tabletten angewendet wurde. Ezetimib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

### Verteilung

Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid werden beim Menschen zu 99,7% bzw. 88% bis 92% an Plasmaproteine gebunden.

### Biotransformation

Ezetimib wird hauptsächlich im Dünndarm und in der Leber durch Glucuronidkonjugation (eine Phase-II-Reaktion) metabolisiert und anschließend über die Galle ausgeschieden. Bei allen untersuchten Spezies wurde ein minimaler oxidativer Metabolismus (eine Phase-I-Reaktion) beobachtet. Die hauptsächlich im Plasma nachgewiesenen Substanzen sind Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid; sie machen rund 10 bis 20 % bzw. 80 bis 90 % der Gesamtkonzentration des Wirkstoffs im Plasma aus. Sowohl Ezetimib als auch Ezetimib-Glucuronid werden langsam aus dem Plasma eliminiert; es bestehen Indizien für einen signifikanten enterohepatischen Kreislauf. Die Halbwertszeit von Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid beträgt rund 22 Stunden.

#### Elimination

Nach oraler Gabe von  $^{14}\text{C}$ -Ezetimib (20 mg) an menschliche Probanden wurden rund 93 % der gesamten Radioaktivität im Plasma als Gesamt-Ezetimib wiedergefunden. Über einen Beobachtungszeitraum von 10 Tagen wurden rund 78% der verabreichten radioaktiven Dosis in den Fäzes und 11% im Urin nachgewiesen. Nach 48 Stunden war keine Radioaktivität mehr im Plasma nachweisbar.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Pharmakokinetik von Ezetimib ist bei Kindern ab 6 Jahren ähnlich wie bei Erwachsenen. Für Kinder unter 6 Jahren liegen keine pharmakokinetischen Daten vor. Die klinischen Erfahrungen mit der Behandlung von Kindern und Jugendlichen beziehen sich auf Patienten mit HoFH, HeFH oder Sitosterinämie.

##### *Ältere Patienten*

Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) etwa doppelt so hoch wie bei jüngeren Patienten (18 bis 45 Jahre). Die LDL-C-Senkung und das Sicherheitsprofil sind bei älteren und jüngeren mit Ezetimib behandelten Probanden vergleichbar. Bei älteren Patienten ist daher keine Dosisanpassung erforderlich.

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib war bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score 5 oder 6) die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib rund 1,7-mal höher als bei gesunden Probanden. In einer 14-tägigen Studie mit wiederholter Verabreichung (10 mg täglich) war bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score 7 bis 9) die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib an Tag 1 und Tag 14 rund 4-mal höher als bei gesunden Probanden. Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da nicht bekannt ist, wie sich eine erhöhte Ezetimib-Exposition bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score  $> 9$ ) auswirkt, wird Ezetimib bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ( $n=8$ ; mittlere Kreatinin-Clearance  $\leq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ), war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib etwa 1,5-mal höher als bei gesunden Probanden ( $n = 9$ ). Das Ergebnis wird nicht als klinisch signifikant eingestuft. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei einem weiteren Patienten in dieser Studie (der nach einer Nierentransplantation mehrere Medikamente einschließlich Ciclosporin erhielt) wurde eine 12-fach höhere Exposition gegenüber Gesamt-Ezetimib festgestellt.

##### *Geschlecht*

Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei Frauen etwas höher (rund 20%) als bei Männern. Die LDL-C-Senkung und das Sicherheitsprofil sind bei mit Ezetimib behandelten

Männern und Frauen vergleichbar. Daher ist keine geschlechtsspezifische Dosisanpassung erforderlich.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

Ezetimib hatte weder einen Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten, noch erwies es sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen, auch beeinflusste es nicht die prä- oder postnatale Entwicklung. Ezetimib war bei trächtigen Ratten und Kaninchen unter multiplen Dosen von 1.000 mg/kg/Tag plazentagängig.

Die gleichzeitige Gabe von Ezetimib und Statinen war bei Ratten nicht teratogen.

Bei trächtigen Kaninchen wurde eine geringe Anzahl von Skelettmissbildungen (Blockwirbelbildung an Brust- und Schwanzwirbeln, verminderte Anzahl an Schwanzwirbeln) beobachtet. Die Co-Administration von Ezetimib mit Lovastatin führte zu embryolethalen Effekten.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat  
Croscarmellose-Natrium  
Povidon K-30  
Natriumdodecylsulfat  
Magnesiumstearat (Phr.Eur) [pflanzlich]  
Polysorbat 80

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Flaschen: Flasche gut verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung: Aluminium-Aluminium- oder Aluminium-PVC/Aclar-Blisterpackungen mit 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 oder 300 Tabletten.

HDPE-Flasche: Weiße, opake HDPE-Flasche mit weißem kindersicherem Polypropylen-Deckel, Packungsgröße mit 30 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Niederlande

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

96122.00.00

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

19.07.2016

### **10. STAND DER INFORMATION**

August 2022

### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig