

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/10 mg Tabletten  
Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/20 mg Tabletten  
Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/40 mg Tabletten  
Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/80 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/10 mg Tablette enthält 58,225 mg Lactose-Monohydrat.  
Jede Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/20 mg Tablette enthält 126,450 mg Lactose-Monohydrat.  
Jede Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/40 mg Tablette enthält 262,900 mg Lactose-Monohydrat.  
Jede Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/80 mg Tablette enthält 535,800 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/10 mg Tabletten: Weiß bis gebrochen-weiße kapselförmige Tabletten mit der Prägung „93“ auf der einen Seite und mit der Prägung „7584“ auf der anderen Seite versehen.

Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/20 mg Tabletten: Weiß bis gebrochen-weiße kapselförmige Tabletten mit der Prägung „E10“ auf der einen Seite und mit der Prägung „S20“ auf der anderen Seite versehen.

Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/40 mg Tabletten: Weiß bis gebrochen-weiße kapselförmige Tabletten mit der Prägung „E10“ auf der einen Seite und mit der Prägung „S40“ auf der anderen Seite versehen.

Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/80 mg Tabletten: Weiß bis gebrochen-weiße kapselförmige Tabletten mit der Prägung „E10“ auf der einen Seite und mit der Prägung „S80“ auf der anderen Seite versehen.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

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

## Hypercholesterinämie

Ezetimib/Simvastatin ratiopharm ist als Begleittherapie zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:

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

### Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

Ezetimib/Simvastatin ratiopharm ist als Begleittherapie zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL[Low Density Lipoprotein]-Apherese) erhalten.

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

### Dosierung

#### *Hypercholesterinämie*

Der Patient hat eine geeignete lipidsenkende Diät einzuhalten, die er über die gesamte Behandlungsdauer mit Ezetimib/Simvastatin ratiopharm fortsetzen muss.

Die Anwendung erfolgt oral. Der Dosierungsbereich von Ezetimib/Simvastatin ratiopharm reicht von 10 mg/10 mg pro Tag bis zu 10 mg/80 mg pro Tag am Abend. Es sind möglicherweise nicht alle Dosisstärken in allen Mitgliedsstaaten verfügbar. Die übliche Dosis beträgt 10 mg/20 mg oder 10 mg/40 mg pro Tag als Einzeldosis am Abend. Die Dosis 10 mg/80 mg wird nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und mit 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 ihre potenziellen Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Bei Therapiebeginn oder bei einer Dosisanpassung sind die Low-Density-Lipoprotein-Cholesterinwerte (LDL-C) des Patienten, sein Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit sowie sein Ansprechen auf eine bisherige lipidsenkende Therapie zu berücksichtigen.

Die Dosis von Ezetimib/Simvastatin ratiopharm ist individuell auf Basis der bekannten Wirksamkeit der verschiedenen Stärken von Ezetimib/Simvastatin ratiopharm (siehe Abschnitt 5.1, Tabelle 1) sowie dem Ansprechen auf die bisherige lipidsenkende Therapie auszuwählen. Dosisanpassungen, falls erforderlich, sind in Abständen von nicht weniger als 4 Wochen durchzuführen. Ezetimib/Simvastatin ratiopharm kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Die Tablette darf nicht geteilt 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 10 mg/40 mg Ezetimib/Simvastatin ratiopharm pro Tag am Abend eingenommen. Die Dosierung 10 mg/80 mg 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). Ezetimib/Simvastatin ratiopharm kann bei solchen Patienten ergänzend zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) angewendet werden, oder wenn solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.

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

#### *Gemeinsame Verabreichung mit anderen Arzneimitteln*

Die Einnahme von Ezetimib/Simvastatin ratiopharm muss entweder  $\geq 2$  Stunden vor oder  $\geq 4$  Stunden nach der Einnahme eines Gallensäurebinders erfolgen.

Bei Patienten, die gleichzeitig Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem mit Ezetimib/Simvastatin ratiopharm einnehmen, ist eine Dosis von 10 mg/20 mg Ezetimib/Simvastatin ratiopharm pro Tag nicht zu überschreiten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Bei Patienten, die gleichzeitig Niacin in lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1$  g/Tag) mit Ezetimib/Simvastatin ratiopharm einnehmen, ist eine Dosis von 10 mg/20 mg Ezetimib/Simvastatin ratiopharm pro Tag nicht zu überschreiten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Einleitung der Behandlung darf nur unter der unmittelbaren Aufsicht eines Spezialisten erfolgen.

Jugendliche ab 10 Jahren (pubertärer Status: bei Jungen Tanner-Stadium II und darüber und bei Mädchen frühestens ein Jahr nach ihrer ersten Menstruation): Die klinische Erfahrung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten (im Alter von 10–17 Jahren) ist begrenzt. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/10 mg pro Tag 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 < 10 Jahre: Aufgrund der unzureichenden Datenlage zur Sicherheit und Wirksamkeit wird die Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin ratiopharm bei Kindern unter 10 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Die Erfahrung bei Kindern vor der Pubertät ist begrenzt.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Für Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score 5–6) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßiger (Child-Pugh-Score 7–9) oder schwerer (Child-Pugh-Score > 9) Einschränkung der Leberfunktion wird die Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin ratiopharm nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ist in der Regel keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung mit einer glomerulären Filtrationsrate von < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> beträgt die empfohlene Dosis Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/20 mg einmal täglich am Abend (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2). Höhere Dosen sind mit Vorsicht anzuwenden.

#### Art der Anwendung

Ezetimib/Simvastatin ratiopharm ist zum Einnehmen. Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 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)
- Aktive Lebererkrankung oder unklare, andauernde Erhöhung der Serum-Transaminasen
- Gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die Fläche unter der Kurve (AUC) mindestens um etwa das 5-Fache erhöhen) (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren [z. B. Nelfinavir], Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und höheren Dosen der Kombination von Ezetimib und Simvastatin 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 wurden Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Die meisten Patienten, die eine Rhabdomyolyse entwickelten, nahmen gleichzeitig mit Ezetimib ein Statin ein. Jedoch wurde eine Rhabdomyolyse sehr selten unter Monotherapie mit Ezetimib sowie sehr selten nach Zugabe von Ezetimib zu anderen Arzneimitteln berichtet, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko in Verbindung stehen.

Die Kombination von Ezetimib und Simvastatin enthält Simvastatin. Wie andere HMG-CoA-Reduktasehemmer ruft Simvastatin gelegentlich eine Myopathie hervor, die sich in Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche verbunden mit Erhöhungen der Kreatinkinase (CK) ( $> 10 \times$  ULN [oberer Normwert]) äußert. Manchmal manifestiert sich die Myopathie als Rhabdomyolyse mit oder ohne akutes Nierenversagen aufgrund von Myoglobulinurie, sehr selten mit tödlichem Ausgang. Das Risiko einer Myopathie ist bei hoher Aktivität des HMG-CoA-Reduktasehemmers im Plasma erhöht.

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse ist für Simvastatin wie für andere HMGCoA-Reduktasehemmer dosisabhängig. In einer Datenbank für klinische Studien wurden 41.413 Patienten erfasst, die mit Simvastatin behandelt wurden, darunter 24.747 (etwa 60 %) in Studien mit einer medianen Beobachtungsdauer von mindestens 4 Jahren. Die Myopathiehäufigkeit lag annähernd bei 0,03 % unter 20 mg, bei 0,08 % unter 40 mg und bei 0,61 % unter 80 mg Simvastatin pro Tag. In diesen Studien wurden die Patienten sorgfältig überwacht und einige interagierende Arzneimittel wurden ausgeschlossen.

In einer klinischen Studie erhielten Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte 80 mg Simvastatin pro Tag (mittlere Beobachtungsdauer 6,7 Jahre). Die Myopathiehäufigkeit lag bei etwa 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 Myopathiehäufigkeit in den folgenden Jahren lag jeweils bei ca. 0,1 % (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Das Myopathierisiko ist für Patienten unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin 10 mg/80 im Vergleich zu anderen statinbasierten Therapien mit ähnlicher LDL-C-senkender Wirksamkeit größer. Demzufolge soll die Dosis 10 mg/80 mg der Kombination von Ezetimib und Simvastatin 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 der Kombination von Ezetimib und Simvastatin 10 mg/80 mg, die zusätzlich ein anderes, damit wechselwirkendes Arzneimittel benötigen, sollen auf eine niedrigere Dosis Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 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 die Kombination von Ezetimib und Simvastatin 10/40 mg (n=9.067) oder Simvastatin 40 mg einmal täglich (n=9.077). Während der medianen Nachbeobachtung von 6,0 Jahren betrug die Inzidenz einer Myopathie 0,2% unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin und 0,1% unter Simvastatin. Myopathie war definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung des Serumkreatinins (CK) um das  $\geq 10$ -fache des ULN oder als zwei aufeinanderfolgende Erhöhungen des Serumkreatinins (CK) um das  $\geq 5$ -  $< 10$ -fache des ULN. Die Inzidenz einer Rhabdomyolyse betrug 0,1% unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin und 0,2% unter Simvastatin. Rhabdomyolyse war definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung des Serumkreatinins (CK) um das  $\geq 10$ -fache des ULN mit dem Nachweis einer Nierenschädigung oder als zwei aufeinanderfolgende Erhöhungen des Serumkreatinins (CK) um das  $\geq 5$ -  $< 10$ -fache des ULN mit Nachweis einer Nierenschädigung oder mit einem Serumkreatinin (CK) von  $\geq 10.000$  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 die Kombination von Ezetimib und Simvastatin 10 mg/20 mg einmal täglich (n = 4.650) oder Placebo (n = 4.620) (mediane Verlaufsbeobachtung 4,9 Jahre) erhielten, betrug die Inzidenz für Myopathien 0,2 % unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin bzw. 0,1 % unter Placebo (siehe Abschnitt 4.8).

Im Rahmen einer klinischen Studie (mediane Nachbeobachtung 3,9 Jahre), bei der Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko mit 40 mg Simvastatin/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 beurteilt wurden, ist die Kombination von Ezetimib und Simvastatin bei asiatischen Patienten generell nur mit Vorsicht und in der niedrigsten erforderlichen Dosis zu verordnen.

#### Verminderte Transportproteinfunktion

Die verminderte Funktion der Leber-OATP-Transportproteine (Organo-Anion-Transporter) kann die systemische Simvastatin-Exposition sowie das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse erhöhen. Die verminderte Funktion kann infolge einer Hemmung durch interagierende Medikamente (z. B. Ciclosporin) oder bei Patienten, die Träger des SLCO1B1-c.521T>C-Genotyps sind, auftreten.

Bei Patienten, die das Allel des SLCO1B1-Gens (c.521T>C) tragen, das ein weniger aktives OATP1B1-Protein kodiert, ist die systemische Exposition von Simvastatin und das Risiko für eine Myopathie erhöht. Das Risiko einer Myopathie durch hohe Dosen (80 mg) von Simvastatin liegt im Allgemeinen bei etwa 1 % (ohne Durchführung von Gentests). 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-Allels (CT) bei 1,5 % liegt. Das entsprechende Risiko liegt bei Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT) bei 0,3 % (siehe Abschnitt 5.2). Sofern verfügbar, müssen eine Genotypisierung bezüglich der Anwesenheit des C-Allels als Teil der Nutzen-Risiko-Bewertung bei einzelnen Patienten vor dem Verschreiben von 80 mg Simvastatin in Betracht gezogen und hohe Dosen bei identifizierten Trägern des CC-Genotyps vermieden werden. Allerdings schließt das Fehlen dieses Gens bei der Genotypisierung das Auftreten von Myopathie nicht aus.

#### *Messungen der Kreatinkinase*

Die Konzentration der Kreatinkinase (CK) soll nicht nach schweren körperlichen Anstrengungen gemessen werden oder wenn andere mögliche Ursachen für einen CK-Anstieg vorliegen, die die Interpretation der Messwerte verfälschen können. Wenn die Ausgangswerte der CK deutlich erhöht

sind ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), sind die Spiegel nach 5–7 Tagen zur Bestätigung der Ergebnisse erneut zu bestimmen.

#### *Vor Behandlungsbeginn*

Alle Patienten, die auf die Kombination von Ezetimib und Simvastatin eingestellt werden oder deren Dosis der Kombination von Ezetimib und Simvastatin erhöht wird, sollen über das Risiko einer Myopathie aufgeklärt und aufgefordert werden, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitzuteilen.

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

- Ältere Patienten ( $\geq 65$  Jahre)
- Weibliche Patienten
- Eingeschränkte Nierenfunktion
- Unbehandelte Hypothyreose
- Hereditäre Muskelerkrankungen in der eigenen oder in der Familienanamnese
- Muskeltoxizität unter einem Statin oder Fibrat in der Vorgeschichte
- Alkoholmissbrauch

Bei solchen Patienten muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Es wird eine klinische Überwachung empfohlen. Bei Patienten, bei denen bereits eine Muskelerkrankung unter Behandlung mit einem Fibrat oder Statin aufgetreten ist, darf die Behandlung mit allen Produkten, die ein Statin enthalten (wie auch die Kombination von Ezetimib und Simvastatin), nur mit Vorsicht begonnen werden. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant erhöht sind ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), darf nicht mit der Therapie begonnen werden.

#### *Während der Behandlung*

Treten Muskelschmerzen, -schwäche oder -krämpfe während der Behandlung mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin auf, müssen die CK-Spiegel der Patienten gemessen werden. Sind diese Spiegel bei fehlender körperlicher Anstrengung deutlich erhöht ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), ist die Therapie zu beenden. Falls die Beschwerden stark sind und täglich Beeinträchtigungen verursachen, kann auch bei nicht wesentlich erhöhten CK-Werten ( $< 5 \times \text{ULN}$ ) ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei Verdachtsdiagnose einer Myopathie anderer Ursache muss die Therapie beendet werden.

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).

Gehen die Symptome zurück und sind die CK-Werte wieder im Normbereich, kann eine Wiederaufnahme der Behandlung mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin oder die Einleitung eines anderen statinhaltigen Produkts in der niedrigsten Dosierung und unter enger Überwachung in Betracht gezogen werden.

Eine erhöhte Myopathierate wurde bei Patienten beobachtet, die auf die 80-mg-Dosis Simvastatin eingestellt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Es wird empfohlen, die CK-Werte regelmäßig zu überwachen, was bei der Identifizierung von Myopathien ohne klinische Symptome von Nutzen sein könnte. Eine derartige Überwachung gewährleistet jedoch nicht, dass damit eine Myopathie verhindert wird.

Die Therapie mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin ist für einige Tage vor größeren geplanten chirurgischen Eingriffen sowie beim Auftreten einer akuten ernsten Erkrankung bzw. der Notwendigkeit für chirurgische Maßnahmen vorübergehend zu unterbrechen.

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

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist signifikant erhöht bei gleichzeitiger Anwendung der Kombination von Ezetimib und Simvastatin mit potenten Inhibitoren von CYP3A4 (wie z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren [z. B. Nelfinavir], Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon) sowie mit Ciclosporin, Danazol und Gemfibrozil. Die gleichzeitige Verabreichung dieser Arzneimittel ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund des in der Kombination von Ezetimib und Simvastatin enthaltenen Wirkstoffs Simvastatin ist das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ebenfalls erhöht bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Fibraten, Niacin in lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1$  g/Tag) oder bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem mit bestimmten Dosen der Kombination von Ezetimib und Simvastatin (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Das Risiko einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse kann sich durch die gleichzeitige Verabreichung von Fusidinsäure und der Kombination von Ezetimib und Simvastatin erhöhen. Bei Patienten mit HoFH kann dieses Risiko durch die gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und der Kombination von Ezetimib und Simvastatin erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).

Folglich ist hinsichtlich der CYP3A4-Inhibitoren eine gleichzeitige Anwendung der Kombination von Ezetimib und Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Falls eine Behandlung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (Wirkstoffe, welche die AUC mindestens um etwa das 5-Fache erhöhen) unabdingbar ist, muss die Therapie mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin für die Behandlungsdauer unterbrochen werden (und die Anwendung eines alternativen Statins in Erwägung gezogen werden). Außerdem ist Vorsicht bei der Kombination von Ezetimib und Simvastatin mit bestimmten anderen, weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren: Fluconazol, Verapamil und Diltiazem geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Genuss von Grapefruitsaft soll während der Behandlung mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin vermieden werden.

Simvastatin darf nicht zusammen mit Fusidinsäure verabreicht werden. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Fälle mit Todesfolge) bei Patienten berichtet, welche diese Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Sofern die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet wird, ist die Statintherapie während der gesamten Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure auszusetzen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn sie jegliche Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.

Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure wieder aufgenommen werden. Sofern in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig ist, wie z. B. zur Behandlung von schweren Infektionen, darf eine gemeinsame Verabreichung der Kombination von Ezetimib und Simvastatin mit Fusidinsäure nur im Einzelfall unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Die Kombination höherer Dosen von Ezetimib und Simvastatin als 10 mg/20 mg pro Tag mit lipidsenkenden Dosen von Niacin ( $\geq 1$  g/Tag) ist zu vermeiden, es sei denn der klinische Nutzen überwiegt wahrscheinlich das erhöhte Risiko einer Myopathie (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Die Kombination von HMG-CoA-Reduktasehemmern und Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1$  g/Tag) wurde mit selten auftretenden Fällen von Myopathie/Rhabdomyolyse in

Verbindung gebracht; die alleinige Gabe jeder dieser Einzelsubstanzen kann bereits eine Myopathie auslösen.

Im Rahmen einer klinischen Studie (mediane Nachbeobachtung 3,9 Jahre) bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und gut eingestellten LDL-Cholesterinspiegeln, die 40 mg Simvastatin/Tag mit oder ohne 10 mg Ezetimib erhielten, wurde durch Zugabe von Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1$  g/Tag) kein zusätzlicher Nutzen im Hinblick auf das kardiovaskuläre Ergebnis beobachtet. Ärzte, die eine Kombinationstherapie mit Simvastatin und Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1$  g/Tag) oder niacinhaltigen Präparaten in Erwägung ziehen, müssen demzufolge eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse durchführen und die Patienten sorgfältig auf jegliche Anzeichen und Symptome von Schmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche der Muskulatur überwachen, insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung sowie bei Dosiserhöhung einer oder beider Einzelsubstanzen.

Zudem lag bei dieser Studie die Inzidenz für Myopathien bei chinesischen Patienten unter 40 mg Simvastatin oder 10 mg/40 mg Ezetimib/Simvastatin bei ca. 0,24 % im Vergleich zu 1,24 % bei chinesischen Patienten unter 40 mg Simvastatin oder 10 mg/40 mg Ezetimib/Simvastatin, die zusätzlich mit 2.000 mg/40 mg Nicotinsäure/Laropirant mit veränderter Wirkstofffreisetzung behandelt wurden. Obwohl im Rahmen dieser klinischen Studie ausschließlich chinesische Patienten als einzige asiatische Population beurteilt wurden, und die Inzidenz für Myopathien bei chinesischen im Vergleich zu nicht-chinesischen Patienten höher ist, wird die gemeinsame Anwendung der Kombination von Ezetimib und Simvastatin mit lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1$  g/Tag) von Niacin (Nicotinsäure) generell 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 höheren Dosen als 10 mg/20 mg Ezetimib/Simvastatin pro Tag mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem ist zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Bei Patienten mit HoFH ist eine gemeinsame Anwendung der Kombination von Ezetimib und Simvastatin 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 der Kombination von Ezetimib und Simvastatin (vor allem hohen Dosen der Kombination von Ezetimib und Simvastatin) andere Arzneimittel einnehmen, die bei therapeutischer Dosierung moderate CYP3A4-Inhibitoren sind, könnten ein erhöhtes Myopathierisiko haben. Sofern die Kombination von Ezetimib und Simvastatin gleichzeitig mit einem moderaten CYP3A4-Inhibitor (Wirkstoffe, welche die AUC um etwa das 2,5-Fache erhöhen) verabreicht wird, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein. Bei bestimmten moderaten CYP3A4-Inhibitoren wie z. B. Diltiazem wird empfohlen eine Tageshöchstdosis von 10 mg/20 mg der Kombination von Ezetimib und Simvastatin nicht zu überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).

Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin zusammen mit Fibraten wurden nicht untersucht. Das Risiko für eine Myopathie ist erhöht, wenn Simvastatin gemeinsam mit Fibraten (insbesondere mit Gemfibrozil) angewendet wird. Daher ist die gemeinsame Anwendung der Kombination von Ezetimib und Simvastatin und Gemfibrozil kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) und die gleichzeitige Anwendung mit anderen Fibraten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Leberenzyme

In kontrollierten klinischen Studien zur Koadministration wurden bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit Simvastatin erhielten, Erhöhungen der Transaminasenwerte ( $\geq 3$  x ULN) 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 die Kombination von Ezetimib und Simvastatin 10/40 mg (n=9.067) oder Simvastatin 40 mg einmal täglich (n=9.077).



Während der medianen Nachbeobachtung von 6,0 Jahren, betrug die Inzidenz einer konsekutiven Erhöhung der Transaminasenwerte ( $\geq$  dem 3-fachen des ULN) 2,5% unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin und 2,3% unter Simvastatin (siehe Abschnitt 4.8).

In einer kontrollierten klinischen Studie, in der mehr als 9.000 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung randomisiert entweder die Kombination von Ezetimib und Simvastatin 10 mg/20 mg täglich (n = 4.650) oder Placebo (n = 4.620) (mediane Verlaufsbeobachtung 4,9 Jahre) erhielten, betrug die Inzidenz einer konsekutiven Erhöhung der Transaminasenwerte ( $\geq 3 \times$  ULN) 0,7 % unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin und 0,6 % unter Placebo (siehe Abschnitt 4.8).

Leberfunktionstests werden vor Beginn der Behandlung mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin und danach, immer wenn klinisch angezeigt, empfohlen. Bei Patienten, die auf eine Dosis von 10 mg/80 mg eingestellt wurden, soll eine zusätzliche Bestimmung vor der Dosiserhöhung, drei Monate nach Dosiserhöhung auf 10 mg/80 mg und danach in regelmäßigen Abständen (z. B. halbjährlich) im ersten Behandlungsjahr erfolgen. Besondere Aufmerksamkeit gilt denjenigen Patienten, die während der Therapie erhöhte Transaminasenspiegel entwickeln; bei diesen Patienten müssen die Bestimmungen umgehend wiederholt und häufiger durchgeführt werden. Falls die Transaminasenerhöhungen weiter fortschreiten, insbesondere wenn sie bis zum Dreifachen des oberen Normwertes ansteigen und persistieren, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Es ist zu beachten, dass ALT aus dem Muskelgewebe freigesetzt werden kann. Daher kann ein Anstieg von ALT mit CK ein Hinweis auf eine Myopathie sein (siehe vorstehend unter „Myopathie/Rhabdomyolyse“).

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die Statine einschließlich Simvastatin einnahmen, selten über Leberversagen mit teils tödlichem Ausgang berichtet. Sofern während der Behandlung mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin schwerwiegende Beeinträchtigungen der Leber mit entsprechenden klinischen Symptomen und/oder Hyperbilirubinämie oder Ikterus auftreten, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden. Wenn keine andere Ursache feststellbar ist, darf die Behandlung mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin nicht wieder aufgenommen werden.

Die Kombination von Ezetimib und Simvastatin muss mit Vorsicht bei denjenigen Patienten eingesetzt werden, die in erheblichem Maße Alkohol zu sich nehmen.

#### Einschränkung der Leberfunktion

Aufgrund fehlender Daten zu Auswirkungen einer erhöhten Exposition von Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird die Kombination von Ezetimib und Simvastatin für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass die Wirkstoffklasse der Statine den Blutzuckerspiegel erhöht. Bei einigen Patienten mit hohem Diabetesrisiko kann sich daher eine behandlungsbedürftige Hyperglykämie entwickeln. Die Verringerung des vaskulären Risikos durch die Statine überwiegt jedoch dieses Risiko und stellt daher keinen Grund für einen Abbruch der Behandlung dar. Risikopatienten (Nüchternblutglucose 5,6–6,9 mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyceride, Bluthochdruck) sind hinsichtlich klinischer und biochemischer Parameter gemäß den nationalen Richtlinien zu überwachen.

#### Kinder und Jugendliche

Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib zusammen mit Simvastatin bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter zwischen 10 und 17 Jahren wurden in einer kontrollierten klinischen Studie bei heranwachsenden Jungen (Tanner-Stadium II und darüber) sowie bei Mädchen, mindestens 1 Jahr nach der Menarche, untersucht.

In dieser limitierten kontrollierten Studie gab es im Allgemeinen keine Anzeichen für Auswirkungen auf das Größenwachstum oder die sexuelle Entwicklung bei den heranwachsenden Jungen und Mädchen, ebenso wenig wurden Auswirkungen auf die Dauer des Menstruationszyklus der Mädchen beobachtet. Jedoch wurde die Auswirkung von Ezetimib über einen längeren Behandlungszeitraum als 33 Wochen auf Wachstum und sexuelle Entwicklung nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib verabreicht zusammen mit Simvastatin-Dosen von 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

Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib zusammen mit Fibraten wurden nicht untersucht (siehe oben und die Abschnitte 4.3 und 4.5).

#### Antikoagulanzen

Bei Zugabe der Kombination von Ezetimib und Simvastatin zu Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion ist die INR (International Normalized Ratio) entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Interstitielle Lungenerkrankung

Bei einigen Statinen, einschließlich Simvastatin, wurden besonders bei Langzeittherapie Fälle einer interstitiellen Lungenerkrankung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die auftretenden Beschwerden können dabei Dyspnoe, unproduktiven Husten und allgemeine Gesundheitsstörungen (Erschöpfung, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. Wenn vermutet wird, dass ein Patient eine interstitielle Lungenerkrankung entwickelt hat, ist die Therapie mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin abzusetzen.

#### Sonstiger Bestandteil

Patienten mit den seltenen hereditären Erkrankungen Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollen 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 bei gemeinsamer Gabe von Simvastatin mit Fibraten erhöht. Außerdem besteht eine pharmakokinetische Interaktion zwischen Gemfibrozil und Simvastatin, die zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin führt (siehe unten „Pharmakokinetische Wechselwirkungen“ und die Abschnitte 4.3 und 4.4). Die gleichzeitige Verabreichung von Simvastatin und Niacin in lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1$  g/Tag) wurde mit selten auftretenden Fällen von Myopathie/Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht (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 Galle (siehe Abschnitt 5.3). Auch wenn die Relevanz dieses präklinischen Ergebnisses für den Menschen nicht bekannt ist, wird die gemeinsame Gabe von der Kombination von Ezetimib und Simvastatin mit Fibraten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Verordnungsempfehlungen zu interagierenden Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst (weitere Details sind im Text erläutert; siehe auch Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

### **Mit einem erhöhten Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse assoziierte Arzneimittelwechselwirkungen**

<b>Interagierende Stoffe</b>	<b>Verordnungsempfehlungen</b>
<u>Potente CYP3A4-Inhibitoren, wie z. B.</u> Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Cobicistat Ciclosporin Danazol Gemfibrozil	<b>Gleichzeitige Anwendung mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin ist kontraindiziert</b>
Andere Fibrate Fusidinsäure	Anwendung mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin nicht empfohlen
Niacin (Nicotinsäure) ( $\geq 1$ g/Tag)	Anwendung mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin bei asiatischen Patienten nicht empfohlen
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Niacin ( $\geq 1$ g/Tag)	Eine Dosis von 10 mg/20 mg der Kombination von Ezetimib und Simvastatin pro Tag nicht überschreiten
Lomitapid	Bei Patienten mit HoFH darf eine Tagesdosis von 10 mg/40 mg der Kombination von Ezetimib und Simvastatin nicht überschritten werden
Grapefruitsaft	Während der Behandlung mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin Grapefruitsaft vermeiden

#### *Wirkung anderer Arzneimittel auf die Kombination von Ezetimib und Simvastatin*

#### *Die Kombination von Ezetimib und Simvastatin*

*Niacin*: In einer Studie mit 15 gesunden Erwachsenen verursachte die gleichzeitige Anwendung mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin (7 Tage 10 mg/20 mg täglich) eine geringe Erhöhung der mittleren AUCs von Niacin (22 %) und Nikotinursäure (19 %), die als „NIASPAN Retardtabletten“ (2 Tage 1.000 mg und 5 Tage 2.000 mg nach einem fettarmen Frühstück) gegeben wurden. In derselben Studie erhöhte gleichzeitig gegebenes NIASPAN geringfügig die mittleren AUCs von Ezetimib (9 %), Gesamt-Ezetimib (26 %), Simvastatin (20 %) und Simvastatinsäure (35 %) (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. Die verminderte Resorptionsrate wird nicht als klinisch relevant erachtet.

*Colestyramin:* Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin verkleinerte die mittlere Fläche unter der Kurve (AUC) von Gesamt-Ezetimib (Ezetimib und glucuronidiertes Ezetimib) um etwa 55 %. Die gesteigerte Senkung des LDL-Cholesterins durch Hinzufügen der Kombination von Ezetimib und Simvastatin zu Colestyramin könnte durch diese Interaktion vermindert werden (siehe Abschnitt 4.2).

*Ciclosporin:* In einer Studie mit acht Patienten, die nach einer Nierentransplantation mit einer Kreatinin-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 3,4fach vergrößert (Bereich von 2,3- bis 7,9fach) verglichen mit einer gesunden Kontrollpopulation einer anderen Studie (n = 17) unter Ezetimib allein. In einer weiteren Studie wies ein Patient nach einer Nierentransplantation mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, der Ciclosporin und zahlreiche andere Arzneimittel erhielt, eine 12fach größere Gesamt-Ezetimib-Exposition auf im Vergleich zu den anderen Kontrollpersonen unter Ezetimib allein. In einer zweiphasigen Crossover-Studie mit 12 gesunden Probanden führte die tägliche Anwendung von 20 mg Ezetimib über 8 Tage mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin an Tag 7 zu einer mittleren 15%igen Vergrößerung der AUC von Ciclosporin (Bereich von 10%iger Verkleinerung bis 51%iger Vergrößerung) verglichen mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin. Es wurden keine kontrollierten Studien über die Veränderung der Ciclosporin-Exposition durch die gemeinsame Anwendung mit Ezetimib bei Patienten nach einer Nierentransplantation durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von der Kombination von Ezetimib und Simvastatin und Ciclosporin ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

*Fibrate:* Die gleichzeitige Anwendung von Fenofibrat oder Gemfibrozil erhöhte die Konzentration von Gesamt-Ezetimib auf etwa das 1,5- bzw. 1,7-Fache. Auch wenn diese Erhöhungen nicht als klinisch relevant erachtet werden, ist die gleichzeitige Gabe der Kombination von Ezetimib und Simvastatin mit Gemfibrozil kontraindiziert und mit anderen Fibraten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

### *Simvastatin*

Simvastatin ist ein Substrat von Cytochrom P450 3A4. Potente Inhibitoren von Cytochrom P450 3A4 erhöhen das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse durch die Erhöhung der Konzentration und der inhibitorischen Aktivität der HMG-CoA-Reduktase im Plasma während der Therapie mit Simvastatin. Zu diesen Inhibitoren zählen Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir und Nefazodon. Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol führte zu einer mehr als zehnfachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure (aktiver Betahydroxysäure-Metabolit). Telithromycin führte zu einer elffachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure.

Eine gleichzeitige Anwendung mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon sowie Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls eine Behandlung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (Wirkstoffe, welche die AUC mindestens um etwa das 5-Fache erhöhen) unabdingbar ist, muss die Therapie mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden (und die Anwendung eines alternativen Statins in Erwägung gezogen werden). Vorsicht ist angebracht, wenn die Kombination von Ezetimib und Simvastatin mit bestimmten anderen, weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil oder Diltiazem (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

*Fluconazol:* Bei der kombinierten Anwendung von Simvastatin und Fluconazol wurden seltene Fälle von Rhabdomyolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

*Ciclosporin:* Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse wird durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin erhöht. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Obwohl der Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, wurde gezeigt, dass Ciclosporin die AUC von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vergrößert. Die Vergrößerung der AUC der Simvastatinsäure ist vermutlich teilweise auf eine Hemmung von CYP3A4 und/oder OATP1B1 zurückzuführen.

*Danazol:* Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse ist durch die gleichzeitige Anwendung von Danazol mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin 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 (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 Plasmaspiegeln beider Wirkstoffe führen. Der zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beiderseits begründet) ist derzeit noch nicht geklärt. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Fälle mit Todesfolge) bei Patienten berichtet, welche diese Kombination erhielten. Sofern die Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, ist die Kombination von Ezetimib und Simvastatin während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure auszusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

*Amiodaron:* Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Therapie mit 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 der Kombination von Ezetimib und Simvastatin soll daher bei Kombination mit Amiodaron 10 mg/20 mg pro Tag nicht überschreiten.

#### *Calciumkanalblocker:*

- *Verapamil:* Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil und 40 mg oder 80 mg Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Verapamil zu einer 2,3fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis der Kombination von Ezetimib und Simvastatin darf daher bei Kombination mit Verapamil 10 mg/20 mg pro Tag nicht überschreiten.
- *Diltiazem:* Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem und 80 mg Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Diltiazem zu einer 2,7fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure, was vermutlich auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis der Kombination von Ezetimib und Simvastatin darf daher bei Kombination mit Diltiazem 10 mg/20 mg pro Tag nicht überschreiten.
- *Amlodipin:* Für Patienten unter Amlodipin, die gleichzeitig Simvastatin erhalten, besteht ein erhöhtes Myopathierisiko. In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung mit Amlodipin zu einer etwa 1,6-fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure. Die Dosis der Kombination von Ezetimib und Simvastatin darf daher bei Kombination mit Amlodipin 10 mg/20 mg pro Tag nicht überschreiten.

*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 der Kombination von Ezetimib und Simvastatin 10/40 mg nicht überschritten werden, sofern diese gleichzeitig Lomitapid erhalten.

*Mäßige CYP3A4-Induktoren:* Bei Patienten, die gleichzeitig mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin (vor allem hohe Dosen der Kombination von Ezetimib und Simvastatin) andere Arzneimittel einnehmen, die eine mäßige CYP3A4-hemmende Wirkung haben, kann ein erhöhtes Myopathierisiko vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

*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 von Grapefruitsaft (über 1 Liter pro Tag) bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin führte zu einer 7fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure. Der Genuss von 240 ml Grapefruitsaft am Morgen und die Einnahme von Simvastatin am Abend führten ebenso zu einer 1,9fachen Erhöhung. Der Genuss von Grapefruitsaft ist deshalb während der Therapie mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin zu vermeiden.

*Colchicin:* Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde über Myopathie und Rhabdomyolyse unter gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und Simvastatin berichtet. Eine engmaschige klinische Überwachung der Patienten, die diese Kombination einnehmen, wird angeraten.

*Rifampicin:* Da Rifampicin ein starker CYP3A4-Induktor ist, kann es bei Patienten unter Dauertherapie mit Rifampicin (z. B. bei Behandlung einer Tuberkulose) zu einer Verringerung der Wirksamkeit von Simvastatin kommen. In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden war unter gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) für Simvastatinsäure um 93 % erniedrigt.

*Niacin:* Es wurden Fälle von Myopathie/Rhabdomyolyse unter Simvastatin in Kombination mit lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1$  g/Tag) von Niacin beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

*Auswirkung der Kombination von Ezetimib und Simvastatin auf die Pharmakokinetik anderer gleichzeitig verabreichter 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 die Cytochrome P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 und 3A4 oder N-Acetyltransferase metabolisiert werden.

*Antikoagulanzen:* In einer Studie an 12 gesunden erwachsenen Männern hatte die gleichzeitige Anwendung von Ezetimib (10 mg einmal täglich) keine signifikante Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von Warfarin und auf die Prothrombinzeit. Nach Markteinführung wurde jedoch über Erhöhungen der INR (International Normalized Ratio) bei Patienten unter Warfarin- oder Fluindion-Therapie berichtet, die zusätzlich Ezetimib erhielten. Bei Zugabe der Kombination von Ezetimib und Simvastatin zu Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans, oder Fluindion ist die 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 über P450 3A4 metabolisierten Substanzen erwartet.

*Orale Antikoagulanzen:* In zwei klinischen Studien, von denen die eine mit gesunden Probanden, die andere mit Patienten mit Hypercholesterinämie durchgeführt wurde, führte Simvastatin 20–40 mg/Tag

zu einer moderaten Wirkungsverstärkung von Antikoagulanzen vom Typ der Cumarin-Derivate. Die Prothrombinzeit, angegeben als INR, erhöhte sich bei den Probanden von einem Ausgangswert von 1,7 auf 1,8 und bei den Patienten von 2,6 auf 3,4. Es wurden sehr seltene Fälle von Erhöhungen der INR berichtet. Daher soll bei Patienten, die Cumarin-Derivate einnehmen, die Prothrombinzeit vor Beginn einer Therapie mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin und danach zu Beginn der Therapie in häufigen Abständen bestimmt werden, um signifikante Veränderungen bei der Prothrombinzeit zu verhindern. Sobald eine stabile Prothrombinzeit gesichert ist, kann sie in den Abständen, wie sie für Patienten unter Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ üblich ist, überwacht werden. Bei Veränderung der Dosis oder bei Beendigung der Therapie mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin ist die gleiche Vorgehensweise zu wiederholen. Bei Patienten, die keine Antikoagulanzen einnehmen, wurde Simvastatin nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit in Verbindung gebracht.

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

##### Schwangerschaft

Die Atherosklerose ist ein chronischer Prozess, und das Absetzen einer lipidsenkenden Therapie während der Schwangerschaft dürfte in der Regel nur einen geringen Einfluss auf das Langzeitrisiko einer primären Hypercholesterinämie haben.

##### *Kombination von Ezetimib und Simvastatin*

Die Kombination von Ezetimib und Simvastatin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Zur Anwendung von der Kombination von Ezetimib und Simvastatin während einer Schwangerschaft liegen keine klinischen Daten vor. Tierstudien zur Kombinationstherapie haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

##### *Simvastatin*

Die Sicherheit der Anwendung von Simvastatin bei schwangeren Frauen ist nicht belegt. Bisher wurden bei schwangeren Frauen keine kontrollierten klinischen Studien mit Simvastatin durchgeführt. Es liegen seltene Berichte über kongenitale Anomalien nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktasehemmern vor. Eine Analyse bisheriger Erfahrungen mit ca. 200 Frauen, die versehentlich Simvastatin oder einen strukturverwandten HMG-CoA-Reduktasehemmer im ersten Trimenon der Schwangerschaft eingenommen hatten, zeigte gegenüber der Gesamtpopulation kein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien. Diese Fallzahl war statistisch ausreichend, um eine Risikoerhöhung um das 2,5-Fache oder mehr im Vergleich zu der für eine Gesamtpopulation erwarteten Häufigkeit ausschließen zu können.

Obwohl es keine Anzeichen dafür gibt, dass die Inzidenz kongenitaler Anomalien bei Kindern von Patienten, die Simvastatin oder einen anderen eng verwandten HMG-CoA-Reduktasehemmer eingenommen hatten, von der in der Gesamtpopulation beobachteten abweicht, kann eine Behandlung der Mutter mit Simvastatin beim Fetus die Spiegel der Mevalonsäure senken, welche als Vorstufe der Cholesterinsynthese eine Rolle spielt. Die Kombination von Ezetimib und Simvastatin darf daher nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten, schwanger zu sein. Die Behandlung mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin muss unterbrochen werden, bis die Schwangerschaft beendet oder definitiv ausgeschlossen ist (siehe Abschnitt 4.3).

##### *Ezetimib*

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

##### Stillzeit

Die Kombination von Ezetimib und Simvastatin ist während der Stillzeit kontraindiziert. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Ezetimib in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob die

Wirkstoffe von der Kombination von Ezetimib und Simvastatin in die menschliche Muttermilch übergehen (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 in Studien zur Fertilität von Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Fähigkeit, Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen, 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 der Kombination von Ezetimib und Simvastatin (oder der Koadministration von Ezetimib und Simvastatin, entsprechend der Dosis der Kombination von Ezetimib und Simvastatin) wurde bei ungefähr 12.000 Patienten in klinischen Studien untersucht.

Die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse sind wie folgt angegeben:

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

Folgende Nebenwirkungen wurden bei mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin behandelten Patienten (n = 2.404) häufiger als unter Placebo (n = 1.340) beobachtet.

##### **Nebenwirkungen unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin, die häufiger auftraten als unter Placebo**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Häufigkeit</b>
Untersuchungen	ALT und/oder AST erhöht CK im Serum erhöht	Häufig
	Bilirubin-Werte im Serum erhöht Erhöhte Blutharnsäure Erhöhte $\gamma$ -Glutamyltransferase Erhöhte INR Protein im Urin Gewichtsabnahme	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel Kopfschmerzen	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen Abdominalbeschwerden Oberbauchschmerzen Dyspepsie Flatulenz Übelkeit Erbrechen	Gelegentlich



Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus Hautausschlag	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie Muskelspasmen Muskelschwäche Muskuloskelettale Beschwerden Nackenschmerzen Schmerzen in den Gliedmaßen	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie Müdigkeit Krankheitsgefühl Periphere Ödeme	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Gelegentlich

Folgende Nebenwirkungen wurden bei mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin behandelten Patienten (n = 9.595) häufiger als unter Statinen allein (n = 8.883) beobachtet.

#### **Nebenwirkungen unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin, die häufiger auftraten als unter Statinen**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Häufigkeit</b>
Untersuchungen	ALT und/oder AST erhöht	Häufig
	Bilirubin-Werte im Serum erhöht CK im Serum erhöht Erhöhte $\gamma$ -Glutamyltransferase	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Parästhen	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Blähbauch Durchfall Mundtrockenheit Dyspepsie Flatulenz Gastroösophagealer Reflux Erbrechen	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus Hautausschlag Urtikaria	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Häufig
	Arthralgie Rückenschmerzen Muskelspasmen Muskelschwäche Muskuloskelettale Schmerzen Schmerzen in den Gliedmaßen	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie Brustschmerzen Fatigue Periphere Ödeme	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Gelegentlich

#### Kinder und Jugendliche

In einer Studie mit heranwachsenden Patienten (10–17 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n = 248) wurden Erhöhungen von ALT und/oder AST ( $\geq 3 \times$  ULN in Folge) bei 3 % (4 Patienten) der Patienten unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin beobachtet,

im Vergleich zu 2 % (2 Patienten) unter Simvastatin-Monotherapie; für CPK-Erhöhen ( $\geq 10 \times \text{ULN}$ ) 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 der Kombination von Ezetimib und Simvastatin 10/40 mg ( $n=9.067$ ; 6% der Patienten wurden auf die Kombination von Ezetimib und Simvastatin 10/80 mg hochtitriert) oder Simvastatin 40 mg ( $n=9.077$ ; 27% der Patienten wurden auf Simvastatin 80 mg hochtitriert) behandelt wurden, zeigten sich innerhalb der medianen Nachbeobachtung von 6,0 Jahren ähnliche Sicherheitsprofile bei beiden Behandlungsgruppen. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug 10,6% bei Patienten unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin und 10,1% bei Patienten unter Simvastatin. Die Inzidenz einer Myopathie betrug 0,2% unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin und 0,1% unter Simvastatin. Myopathie war definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung des Serumkreatinins (CK) um das  $\geq 10$ -fache des ULN oder als zwei aufeinanderfolgende Erhöhungen des Serumkreatinins (CK) um das  $\geq 5- < 10$ -fache des ULN. Die Inzidenz einer Rhabdomyolyse betrug 0,1% unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin und 0,2% unter Simvastatin. Rhabdomyolyse war definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung des Serumkreatinins (CK) um das  $\geq 10$ -fache des ULN mit einem Nachweis auf eine Nierenschädigung oder als zwei aufeinanderfolgende Erhöhungen des Serumkreatinins (CK) um das  $\geq 5- < 10$ -fache des ULN mit Nachweis auf eine Nierenschädigung oder mit einem Serumkreatinin (CK) von  $\geq 10.000 \text{ IE/L}$  ohne Nachweis auf eine Nierenschädigung. Die Inzidenz einer konsekutiven Erhöhung der Transaminasenwerte ( $\geq$  dem 3-fachen des ULN) betrug 2,5% unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin und 2,3% in unter Simvastatin (siehe Abschnitt 4.4). Nebenwirkungen, die Gallenblase betreffend, wurden bei 3,1% der Patienten unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin im Vergleich zu 3,5% der Patienten unter Simvastatin 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 der Kombination von Ezetimib und Simvastatin 10 mg/20 mg einmal täglich ( $n = 4.650$ ) oder Placebo ( $n = 4.620$ ) behandelt wurden, ergaben sich bei einer medianen Verlaufsbeobachtung von 4,9 Jahren vergleichbare Sicherheitsprofile zwischen beiden Patientengruppen. In dieser Studie wurden lediglich schwerwiegende Nebenwirkungen und Behandlungsabbrüche als Folge jeglicher Nebenwirkungen erfasst. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen waren vergleichbar (10,4 % bei Patienten unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin und 9,8 % bei Patienten unter Placebo). Die Inzidenz für Myopathie/Rhabdomyolyse betrug bei den mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin behandelten Patienten 0,2 % und 0,1 % in der Placebo-Gruppe. Eine konsekutive Erhöhung der Transaminasenwerte ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) wurde bei 0,7 % der Patienten unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin und bei 0,6 % der Patienten in der Placebo-Gruppe festgestellt. Im Rahmen dieser Studie wurde keine statistisch signifikante Erhöhung der Inzidenz von vorab definierten Nebenwirkungen festgestellt, einschließlich Krebserkrankungen (9,4 % unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin, 9,5 % unter Placebo), Hepatitis, Cholezystektomie oder Komplikationen mit Gallensteinen oder Pankreatitis.

#### Untersuchungen

In Koadministrationsstudien betrug die Inzidenz klinisch bedeutender Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT und/oder AST  $\geq 3 \times \text{ULN}$  in Folge) 1,7 % unter der Kombination von Ezetimib

und Simvastatin. Diese Erhöhungen waren im Allgemeinen asymptomatisch, standen nicht im Zusammenhang mit einer Cholestase und kehrten nach Absetzen der Therapie oder bei Fortsetzung der Behandlung auf den Ausgangswert zurück (siehe Abschnitt 4.4).

Klinisch bedeutende Erhöhungen der CK ( $\geq$  dem Zehnfachen des oberen Normwertes) wurden bei 0,2 % der mit der Kombination von Ezetimib und Simvastatin behandelten Patienten beobachtet.

#### Erfahrung nach der Markteinführung

*Die folgenden Nebenwirkungen wurden zusätzlich nach Markteinführung unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin bzw. in klinischen Studien oder nach Markteinführung unter einem der einzelnen Bestandteile berichtet.*

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:* Thrombocytopenie, Anämie

*Erkrankungen des Immunsystems:*

Sehr selten: Anaphylaxie

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktische Reaktionen

*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, Hautausschlag, Urtikaria, Angioödem

*Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:* 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

*Gefäßkrankungen:* 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 Nüchtern-glucosespiegel wurden im Zusammenhang mit Statinen, einschließlich Simvastatin, berichtet.

Selten wurde nach Markteinführung im Zusammenhang mit der Einnahme von Statinen einschließlich Simvastatin über kognitive Beeinträchtigungen (z. B. Gedächtnisverlust, Vergesslichkeit, Amnesie, Gedächtnisstörungen, Verwirrung) berichtet. Diese sind im Allgemeinen nicht schwerwiegend und nach Absetzen der Statine reversibel, mit unterschiedlichen Zeitspannen bis zum Auftreten (von 1 Tag bis zu Jahren) und Abklingen (3 Wochen im Median) der Symptome.

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Schlafstörungen, einschließlich Alpträume
- Sexuelle Funktionsstörungen
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit hängt von dem Fehlen oder Vorhandensein von Risikofaktoren ab (Nüchtern-glucose  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyceridwerte, Bluthochdruck in der Anamnese)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

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

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

anzuzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **4.9 Überdosierung**

### Kombination von Ezetimib und Simvastatin

Im Fall einer Überdosierung sind symptomatische und unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Eine gleichzeitige Verabreichung von Ezetimib (1.000 mg/kg) und Simvastatin (1.000 mg/kg) wurde von Mäusen und Ratten in Studien zur oralen akuten Toxizität gut vertragen. Bei diesen Tieren wurden keine klinischen Anzeichen einer toxischen Wirkung beobachtet. Die geschätzte orale LD<sub>50</sub> lag für beide Spezies bei  $\geq 1.000$  mg/kg Ezetimib sowie  $\geq 1.000$  mg/kg Simvastatin.

### Ezetimib

In klinischen Studien wurde die Gabe von 50 mg Ezetimib/Tag bei 15 Probanden bis zu 14 Tage lang wie auch die Gabe von 40 mg/Tag an 18 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie bis zu 56 Tage lang im Allgemeinen gut vertragen. Einige Fälle von Überdosierung wurden berichtet, die meist nicht von unerwünschten Ereignissen begleitet waren. Die unerwünschten Ereignisse, die dabei berichtet

wurden, waren nicht schwerwiegend. Bei Tieren wurden nach oral verabreichten Einzeldosen von 5.000 mg Ezetimib/kg an Ratten und Mäusen sowie von 3.000 mg Ezetimib/kg an Hunden keine toxischen Effekte beobachtet.

### Simvastatin

Einige Fälle von Überdosierung wurden 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: HMGCoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Lipidsenkern, ATC-Code: C10BA02

Die Kombination von Ezetimib und Simvastatin ist ein lipidsenkendes Präparat, das selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmt und die endogene Cholesterinsynthese reduziert.

### Wirkmechanismus:

#### *Kombination von Ezetimib und Simvastatin*

Das Cholesterin im Plasma stammt aus der intestinalen Resorption und der endogenen Synthese. Die Kombination von Ezetimib und Simvastatin enthält Ezetimib und Simvastatin, zwei lipidsenkende Stoffe mit komplementären Wirkmechanismen. Die Kombination von Ezetimib und Simvastatin senkt erhöhte Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, Triglyceriden, 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; seine Wirkungsweise unterscheidet sich von der anderer Klassen cholesterinsenkender Stoffe (z. B. Statine, Anionenaustauscher [Harze], Fibrinsäurederivate und Phytosterine). Das molekulare Ziel von Ezetimib ist der Steroltransporter, das Niemann-Pick-C1 Like 1 (NPC1L1)-Protein, das für die intestinale Aufnahme von Cholesterin und Phytosterinen verantwortlich ist.

Ezetimib lagert sich am Bürstensaum des Dünndarms an und hemmt die Cholesterinresorption, was zu einem verminderten Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber führt. Statine reduzieren die Cholesterinsynthese in der Leber, und gemeinsam führen diese unterschiedlichen Wirkungsmechanismen zu einer komplementären Cholesterinsenkung. In einer zweiwöchigen klinischen Studie an 18 Patienten mit Hypercholesterinämie hemmte Ezetimib im Vergleich zu Placebo die intestinale Cholesterinresorption um 54 %.

Eine Reihe von präklinischen Studien wurde durchgeführt, um die Selektivität von Ezetimib für die Hemmung der Cholesterinresorption zu bestimmen. Ezetimib hemmte die Resorption von radioaktiv markiertem [<sup>14</sup>C-]Cholesterin ohne Wirkung auf die Resorption von Triglyceriden, Fettsäuren, Gallensäuren, Progesteron, Ethinylestradiol oder der fettlöslichen Vitamine A und D.

#### *Simvastatin*

Nach oraler Aufnahme wird Simvastatin, ein inaktives Lacton, in der Leber zur entsprechenden aktiven 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 geschwindigkeitsbegrenzenden 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 bei der Behandlung mit Simvastatin ebenfalls deutlich ab. Simvastatin bewirkt zudem einen moderaten Anstieg des HDL-Cholesterins sowie eine Abnahme der Triglyceride 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 die Kombination von Ezetimib und Simvastatin zu einer signifikanten Reduktion der Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, Triglyceriden und non-HDL-Cholesterin und einer Erhöhung von HDL-Cholesterin bei Patienten mit Hypercholesterinämie.

#### *Prävention kardiovaskulärer Ereignisse*

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

Im Rahmen der IMPROVE IT-Studie (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International- Trial), einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie wurden 18.144 Patienten untersucht, die innerhalb von 10 Tagen nach stationärer Einweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (ACS; entweder akuter Myokardinfarkt [MI] oder instabile Angina pectoris [AP]) in die Studie eingeschlossen wurden. Patienten mit akutem Koronarsyndroms, die nicht mit einer lipidsenkenden Therapie vorbehandelt waren, hatten einen LDL-Cholesterin von  $\leq 125$  mg/dl ( $\leq 3,2$  mmol/l) und Patienten die bereits mit einer lipidsenkenden Therapie vorbehandelt waren, hatten  $\leq 100$  mg/dl ( $\leq 2,6$  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.

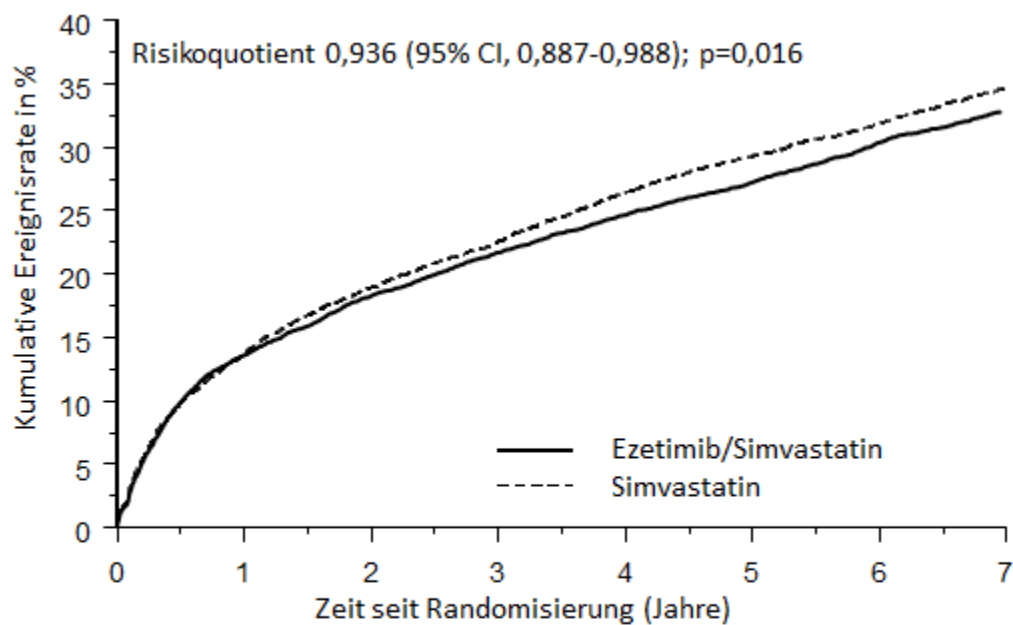
Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 63,6 Jahre, 76% waren Männer, 84% waren kaukasischer Abstammung und 27% waren Diabetiker. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlussereignisses lag der durchschnittliche LDL-Cholesterinwert bei Patienten unter lipidsenkender Therapie (n=6.390) bei 80 mg/dl (2,1 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 Gruppe unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin 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 der Kombination von Ezetimib und Simvastatin hinsichtlich der Reduktion von Ereignissen des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, schwerwiegenden koronaren Ereignissen (MCE) sowie nicht-tödlichem Schlaganfall im Vergleich zu einer Behandlung mit Simvastatin allein einen zusätzlichen Nutzen aufweist (Reduktion des relativen Risikos um 6,4%, p=0,016). Der primäre Endpunkt trat bei 2.572 von 9.067 Patienten (Kaplan-Meier [KM] Ereignisrate

nach 7 Jahren von 32,72%) unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin und bei 2.742 von 9.077 Patienten (KM Ereignisrate nach 7 Jahren von 34,67%) unter Simvastatin 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 Behandlungseffekt mit Ezetimib/Simvastatin entsprach in vielen Subgruppen im Allgemeinen den Gesamtergebnissen, einschließlich Geschlecht, Alter, ethnische Herkunft, Diabetes mellitus in der Vorgeschichte, Ausgangslipidwerte, vorhergehende Statintherapie, vorangegangener Schlaganfall und Bluthochdruck.

**Abbildung 1: Effekt von der Kombination von Ezetimib und Simvastatin 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 randomisierten Patienten in IMPROVE-IT-Studie**

Ergebnis	Ezetimibe/Simvastatin 10/40 mg <sup>a</sup> (N=9.067)		Simvastatin 40 mg <sup>b</sup> (N=9.077)		Risikoquotient (95% CI)	p-Wert
	n	K-M % <sup>c</sup>	n	K-M % <sup>c</sup>		

<b>Primärer kombinierter Wirksamkeitsendpunkt</b>						
(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
<b>Sekundäre kombinierte Wirksamkeitsendpunkte</b>						
KHK Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, dringende koronare Revaskularisierung nach 30 Tagen	1.322	17,52%	1.448	18,88%	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Schwerwiegende koronare Ereignisse (MCE), nicht-tödlicher Schlaganfall, Tod (jegliche Ursache)	3.089	38,65%	3.246	40,25%	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit erforderlicher stationärer Einweisung, jegliche Revaskularisierung, nicht-tödlicher Schlaganfall	2.716	34,49%	2.869	36,20%	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
<b>Komponenten des primären kombinierten Endpunkts und ausgewählte Wirksamkeitsendpunkte (erstmaliges Auftreten eines jeweiligen Ereignisses zu jeglichem Zeitpunkt)</b>						
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 <sup>d</sup>	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Hämorrhagischer Schlaganfall <sup>d</sup>	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Tod jeglicher Ursache	1.215	15,36%	1.231	15,28%	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

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

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

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

<sup>d</sup> beinhaltet ischämischen Schlaganfall und nicht näher spezifizierten Schlaganfall.

### *Primäre Hypercholesterinämie*

In einer doppelblinden, placebokontrollierten achtwöchigen Studie wurden 240 Patienten mit Hypercholesterinämie untersucht. Diese Patienten wurden bereits mit Simvastatin in Monotherapie behandelt, 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). Sie wurden randomisiert und erhielten entweder 10 mg Ezetimib oder Placebo zusätzlich zu ihrer laufenden Statin-Therapie. Von den Patienten, deren Ausgangswert für LDL-Cholesterin bei Studienbeginn den Zielwert unter Simvastatin-Therapie nicht erreicht hatte (etwa 80 %), erreichten bei



Studienende unter Ezetimib mit Simvastatin signifikant mehr Patienten den LDL-Cholesterin-Zielwert (76 %) im Vergleich zu den Patienten unter Placebo mit Simvastatin (21,5 %).

Die Unterschiede bei den entsprechenden Senkungen des LDL-Cholesterins waren signifikant (27 % vs. 3 %). Außerdem senkte Ezetimib zusätzlich zu einer laufenden Statin-Therapie im Vergleich zu Placebo signifikant die Werte von Gesamtcholesterin, Apolipoprotein B und Triglyceriden.

In eine multizentrische, doppelblinde, 24-wöchige Studie wurden 214 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen; sie wurden mit Thiazolidindionen (Rosiglitazon oder Pioglitazon) mindestens 3 Monate und mit 20 mg Simvastatin mindestens 6 Wochen behandelt und ihr LDL-Cholesterinwert lag im Mittel bei 2,4 mmol/l (93 mg/dl). Sie wurden randomisiert und erhielten entweder 40 mg Simvastatin oder die Wirkstoffe, die Kombination von Ezetimib und Simvastatin 10 mg/20 mg entsprechen, in Koadministration. Die Kombination von Ezetimib und Simvastatin war signifikant wirksamer als die Verdopplung der Simvastatindosis auf 40 mg bei der weiteren 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 %) über die bereits mit 20 mg Simvastatin erreichten Senkungen hinaus. Die Ergebnisse hinsichtlich der Werte von HDL-Cholesterin und Triglyceriden unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse wurden nicht durch die Wahl des Thiazolidindions beeinflusst.

Die Wirksamkeit der verschiedenen Stärken von der Kombination von Ezetimib und Simvastatin (10 mg/10 mg–10 mg/80 mg pro Tag) wurde in einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten, zwölfwöchigen Studie untersucht, die alle verfügbaren Dosierungen von der Kombination von Ezetimib und Simvastatin und alle relevanten Dosierungen von Simvastatin umfasste. Ein Vergleich der Patienten unter allen Dosen von der Kombination von Ezetimib und Simvastatin mit denen unter allen Dosen von Simvastatin zeigte, dass die Kombination von Ezetimib und Simvastatin signifikant stärker die Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceriden (siehe Tabelle 1) sowie von Apolipoprotein B (-42 % vs. -29 %), non-HDL-Cholesterin (-49 % vs. -34 %) und C-reaktivem Protein (-33 % vs. -9 %) senkte. Die Wirkungen von der Kombination von Ezetimib und Simvastatin auf die Werte von HDL-Cholesterin waren den unter Simvastatin beobachteten Werten ähnlich. Eine weitere Analyse zeigte, dass die Kombination von Ezetimib und Simvastatin die Werte von HDL-Cholesterin im Vergleich zu Placebo signifikant erhöhte.

**Tabelle 2**  
**Das Ansprechen auf die Kombination von Ezetimib und Simvastatin von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (mittlere Veränderung<sup>a</sup> in % zum Ausgangswert [unbehandelt]<sup>b</sup>)**

<b>Behandlung (Tagesdosis)</b>	<b>N</b>	<b>Gesamtcholesterin</b>	<b>LDL-C</b>	<b>HDL-C</b>	<b>TG<sup>a</sup></b>
Gepoolte Daten (alle Dosen der Kombination von Ezetimib und Simvastatin) <sup>c</sup>	353	-38	-53	+8	-28
Gepoolte Daten (alle Simvastatin-Dosen) <sup>c</sup>	349	-26	-38	+8	-15
Ezetimib 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2
<b>Kombination von Ezetimib und Simvastatin pro Dosis</b>					
10/10	87	-32	-46	+9	-21
10/20	86	-37	-51	+8	-31
10/40	89	-39	-55	+9	-32
10/80	91	-43	-61	+6	-28
<b>Simvastatin pro Dosis</b>					
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

<sup>a</sup> Für Triglyzeride % Median-Veränderung vom Ausgangswert

<sup>b</sup> Ausgangswert – keine Behandlung mit einem lipidsenkenden Arzneimittel

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

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

In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten klinischen Studie (ENHANCE) erhielten 720 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie 2 Jahre lang randomisiert entweder 10 mg Ezetimib in Kombination mit 80 mg Simvastatin (n = 357) oder 80 mg Simvastatin (n = 363). Das primäre Ziel der Studie war, die Wirkung der Ezetimib/Simvastatin-Kombinationstherapie im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie auf die Dicke der Intima media (intima-media thickness [IMT]) der A. carotis zu untersuchen. Die Bedeutung dieses Surrogatmarkers für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist noch unklar.

Der primäre Endpunkt, die Änderung der mittleren IMT aller sechs Karotissegmente, unterschied sich in den Ultraschall-B-Messungen nicht signifikant (p = 0,29) zwischen beiden Behandlungsgruppen. 10 mg Ezetimib in Kombination mit 80 mg Simvastatin begrenzte während der 2-jährigen Studiendauer die IMT-Verdickung auf 0,0111 mm, Simvastatin 80 mg allein auf 0,0058 mm (mittlerer Ausgangswert der IMT der A. carotis entsprach 0,68 mm bzw. 0,69 mm).

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

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

Die SEARCH-Studie (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) verglich die Wirkung der Behandlung von 80 mg Simvastatin mit der von 20 mg Simvastatin (mediane Nachbeobachtung von 6,7 Jahren) auf schwere vaskuläre Ereignisse (MVE, major vascular events, definiert als KHK mit Todesfolge, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, koronare Revaskularisierungseingriffe, nicht-tödlicher Schlaganfall oder Schlaganfall mit Todesfolge, periphere Revaskularisierungseingriffe) bei 12.064 Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Krankengeschichte. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich dieser MVE-Ereignisse: 20 mg Simvastatin (n = 1.553; 25,7 %) vs. 80 mg Simvastatin (n = 1.477; 24,5 %); RR 0,94, 95 % KI: 0,88–1,01. Der absolute Unterschied der LDL-Cholesterinwerte zwischen beiden Gruppen betrug im Verlauf der Studie  $0,35 \pm 0,01$  mmol/l. Die Sicherheitsprofile beider Behandlungsgruppen waren vergleichbar, mit der Ausnahme der Myopathiehäufigkeit, die bei Patienten unter 80 mg Simvastatin etwa 1,0 % und im Vergleich dazu bei

Patienten unter 20 mg Simvastatin 0,02 % betrug. Etwa die Hälfte dieser Myopathiefälle ereignete sich im ersten Jahr der Behandlung. Die Myopathiehäufigkeit in den folgenden Jahren lag bei jeweils etwa 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 10–17 Jahren (mittleres Alter 14,2 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) und LDL-Cholesterin-Ausgangswerten von 4,1–10,4 mmol/l untersucht. Sie erhielten randomisiert 6 Wochen entweder Ezetimib 10 mg mit Simvastatin (10, 20 oder 40 mg) oder Simvastatin allein (10, 20 oder 40 mg), danach 27 Wochen Ezetimib zusammen mit 40 mg Simvastatin oder 40 mg Simvastatin allein sowie im Anschluss in einer offenen Studienverlängerung 20 Wochen Ezetimib 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 Triglyceridwerte (– 17 % vs. – 12 %) und HDL-Cholesterin (+ 7 % vs. + 6 %) waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Nach 33 Wochen stimmten die Ergebnisse mit den Werten nach 6 Wochen überein, wobei signifikant mehr Patienten unter Ezetimib zusammen 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. Nach 53 Wochen, am Ende der offenen Studienverlängerung, blieben die Wirkungen auf die Lipidwerte konstant.

Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib mit Simvastatin in Dosen über 40 mg pro Tag wurden bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10–17 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 die Kombination von Ezetimib und Simvastatin 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 Koadministration von Ezetimib und Simvastatin entsprechend der Kombination 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 der Kombination von Ezetimib und Simvastatin (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 schwerer (major) vaskulärer Ereignisse bei chronischer Nierenerkrankung*

Die SHARP-Studie (Study of Heart and Renal Protection) war eine multinationale, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie mit 9.438 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, wobei ein Drittel der Patienten bereits zu Studienbeginn dialysepflichtig war. Insgesamt wurden 4.650 Patienten der Behandlungsgruppe unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin 10 mg/20 mg

und 4.620 Patienten der Placebo-Gruppe zugewiesen und über einen medianen Zeitraum von 4,9 Jahren beobachtet. Die Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt, 63 % waren Männer, 72 % waren kaukasischer Abstammung, 23 % waren Diabetiker. Die nicht-dialysepflichtigen Patienten hatten eine mittlere geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von 26,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Es gab keine Einschlusskriterien hinsichtlich der Lipidparameter. Zu Studienbeginn betrug die mittlere LDL-Cholesterin-Konzentration 108 mg/dl. Einschließlich der Patienten, die keine Studienmedikation mehr einnahmen, betrug nach einem Jahr Behandlungsdauer die Reduktion des LDL-Cholesterinspiegels relativ zu Placebo 26 % bei alleiniger Gabe von 20 mg Simvastatin und 38 % unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin 10 mg/20 mg.

Der im Studienprotokoll der SHARP-Studie festgelegte primäre Vergleich war eine Intention-to-treat (ITT)-Analyse „schwerer (major) 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 Studiengruppe unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin (n = 4.193) oder Placebo- (n = 4.191) Studiengruppe randomisiert wurden. Die Sekundäranalysen umfassten sowohl die Untersuchung des kombinierten Endpunktes (MVE) als auch die darin enthaltenen einzelnen Endpunkte über die gesamte zu der Kombination von Ezetimib und Simvastatin (n = 4.650) oder Placebo (n = 4.620) randomisierte Studienpopulation (zu Studienbeginn oder zum Zeitpunkt nach 1 Jahr).

Die primäre Endpunktanalyse zeigte, dass die Kombination von Ezetimib und Simvastatin das Risiko von schweren (major) vaskulären Ereignissen signifikant mit einer relativen Risikoreduktion von 16 % (p = 0,001) senkte (749 Patienten mit Ereignissen in der Placebo-Gruppe versus 639 Patienten in der Gruppe unter der Kombination von Ezetimib und Simvastatin).

Allerdings ermöglichte das Studiendesign keine Aussage zum Beitrag des Einzelbestandteils Ezetimib zur Wirksamkeit im Sinne einer signifikanten Risikoreduktion von schweren (major) vaskulären Ereignissen bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung.

Die einzelnen Komponenten des MVE-Kombinationsereignisses bei allen randomisierten Patienten sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Kombination von Ezetimib und Simvastatin reduzierte signifikant das Risiko eines Schlaganfalls und jeglicher Revaskularisierung. Bezüglich nicht-tödlichen Myokardinfarkts und Herztodes besteht ein nicht signifikanter, numerischer Vorteil von der Kombination von Ezetimib und Simvastatin gegenüber Placebo.

**Tabelle 3**  
**Schwerwiegende vaskuläre Ereignisse bei allen in SHARP<sup>a)</sup> randomisierten Patienten aufgeführt nach Behandlungsgruppe**

Ergebnis	Ezetimib/Simvastatin 10 mg/20 mg (N = 4.650)	Placebo (n = 4.620)	Relatives Risiko (95 %-KI)	p- Wert
Schwere (major) kardiovaskuläre 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
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
Schwere (major) 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 Patienten, welche in der SHARP-Studie in die Behandlungsarme Kombination von Ezetimib und Simvastatin oder Placebo randomisiert wurden (initial oder nach einem Jahr)

<sup>b</sup> MAE: definiertes Kombinationsereignis einschließlich nicht-tödlicher Myokardinfarkt (MI), koronar bedingter Tod, nicht-hämorrhagischer Schlaganfall oder jegliche Revaskularisierung

Die absolute Senkung des LDL-Cholesterins, die mit Ezetimib/Simvastatin erreicht wurde, war bei den Patienten, die zu Anfang der Studie niedrige LDL-Cholesterinspiegel (< 2,5 mmol/l) hatten oder dialysepflichtig waren, im Vergleich zu den übrigen Patienten geringer. Die Risikoreduktion dieser beiden Patientengruppen war entsprechend vermindert.

### *Aortenstenose*

Die Studie SEAS (Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis) war eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit einer medianen Dauer von 4,4 Jahren, an der 1.873 Patienten mit asymptomatischer Aortenstenose (AS) – dokumentiert durch mit Dopplermessungen ermittelte maximale Fließgeschwindigkeit („Peak flow“) in der Aorta im Bereich von 2,5–4,0 m/s – teilnahmen. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, für die keine Statinbehandlung zur Reduktion des Risikos einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung als notwendig erachtet wurde. Die Patienten wurden 1:1 entweder zu Placebo oder einer Kombination aus 10 mg Ezetimib und 40 mg Simvastatin täglich randomisiert.

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

Im Vergleich zu Placebo führte die Kombination von 10 mg Ezetimib und 40 mg Simvastatin nicht zu einer signifikanten Verringerung des Risikos für MCE.

Der primäre Endpunkt trat bei 333 Patienten (35,3 %) in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und bei 355 Patienten (38,2 %) in der Placebo-Gruppe auf (Hazard-Ratio in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe 0,96; 95 % Konfidenzintervall 0,83–1,12;  $p = 0,59$ ). Die Aortenklappe wurde bei 267 Patienten (28,3 %) in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und bei 278 Patienten (29,9 %) in der Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio 1,00; 95 % KI 0,84–1,18;  $p = 0,97$ ) ersetzt. Ein ischämisches kardiovaskuläres Ereignis erlitten weniger Patienten in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe ( $n = 148$ ) als in der Placebo-Gruppe ( $n = 187$ ) (Hazard-Ratio 0,78; 95 % KI 0,63–0,97;  $p = 0,02$ ), hauptsächlich aufgrund der kleineren Anzahl an Patienten, die einen Koronarbypass erhielten.

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 Placebogruppe). 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 signifikante pharmakokinetische Interaktion beobachtet.

## Resorption

### *Kombination von Ezetimib und Simvastatin*

Die Kombination von Ezetimib und Simvastatin ist bioäquivalent zur Koadministration von Ezetimib und Simvastatin.

### *Ezetimib*

Nach oraler Gabe wird Ezetimib rasch resorbiert und weitgehend zu einem pharmakologisch aktiven Phenol-Glucuronid (Ezetimib-Glucuronid) konjugiert. Die mittlere Plasmaspitzenkonzentration ( $C_{\max}$ ) wird nach 1–2 Stunden für Ezetimib-Glucuronid 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 der Form von 10-mg-Tabletten angewendet wurde.

### *Simvastatin*

Die Verfügbarkeit der aktiven Betahydroxysäure nach einer oralen Simvastatingabe 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 gesamten 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-Glucuronid 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 in der Leber über Glucuronidkonjugation (eine Phase-II-Reaktion) metabolisiert und anschließend über die Galle ausgeschieden. In allen untersuchten Spezies wurde ein minimaler oxidativer Metabolismus (eine Phase-I-Reaktion) beobachtet. Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid sind die hauptsächlich im Plasma nachgewiesenen Substanzen, wobei Ezetimib etwa 10–20 % und Ezetimib-Glucuronid ca. 80–90 % der Gesamtkonzentration im Plasma ausmacht. Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid werden langsam aus dem Plasma eliminiert mit Hinweis auf einen wesentlichen enterohepatischen Kreislauf. Die Halbwertszeit von Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid beträgt etwa 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 – abhängig vom Blutfluss in der Leber. Die Leber ist der primäre Wirkort des Medikaments mit nachfolgender Ausscheidung von Arzneimitteläquivalenten 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 [<sup>14</sup>C]-Ezetimib an Probanden finden 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*

Simvastatin wird aktiv über den Transporter OATP1B1 in die Hepatozyten aufgenommen. Nach oraler Gabe radioaktiv markierten Simvastatins 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 resorbierten Wirkstoff. 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 des Gesamt-Ezetimibs bei Jugendlichen und Erwachsenen unterscheidet sich 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 (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).

#### *Einschränkung der Leberfunktion*

Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score 5 oder 6) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib etwa 1,7-mal

größer als jene für gesunde Probanden. In einer 14-tägigen Studie mit Mehrfachdosierungen (10 mg pro Tag) bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score 7–9) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib am 1. und am 14. Tag etwa 4-mal größer als die von gesunden Probanden. Für Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da die Folgen einer erhöhten Exposition mit Gesamt-Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score > 9) nicht bekannt sind, wird Ezetimib für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Einschränkung der Nierenfunktion*

##### *Ezetimib*

Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung (n = 8; mittlere Kreatinin-Clearance  $\leq$  30 ml/min) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib im Vergleich zu der bei gesunden Probanden (n = 9) um das ca. 1,5-Fache vergrößert (siehe Abschnitt 4.2).

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

##### *Simvastatin*

In einer klinischen Studie zeigte sich bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), dass nach Einmalgabe von einem eng verwandten HMG-CoA-Reduktasehemmer die Plasmaspiegel der Gesamtinhibitoren etwa zweifach höher waren als bei gesunden Probanden.

#### *Geschlecht*

Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei Frauen etwas höher (etwa 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**

#### Kombination von Ezetimib und Simvastatin

In Koadministrationsstudien mit Ezetimib und Simvastatin wurden im Wesentlichen die toxischen Effekte beobachtet, die für die Behandlung mit Statinen typisch sind. Manche toxischen Effekte waren stärker ausgeprägt als bei Monotherapie mit Statinen. Dieses wird auf pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Interaktionen bei Koadministration 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 (etwa das 20-Fache der AUC-Konzentration für Simvastatin und das 1.800-Fache der AUC-Konzentration für die aktiven Metaboliten). Es fanden sich keine Hinweise auf einen Einfluss der gemeinsamen Gabe mit Ezetimib auf das myotoxische Potenzial von Simvastatin.

Bei Hunden wurden unter Koadministration von Ezetimib und Simvastatin einige Auswirkungen auf die Leber bei niedrigen Expositionen (AUC  $\leq$  1fach der beim Menschen) beobachtet. Die Leberenzyme (ALT, AST) stiegen ohne Anzeichen einer Gewebsnekrose deutlich an.



Histopathologische Leberbefunde (Gallengangshyperplasie, Pigmentakkumulation, mononukleäre Zellinfiltrate und verkleinerte Hepatozyten, „small hepatocytes“) wurden bei Hunden unter Koadministration von Ezetimib und Simvastatin beobachtet. Diese Veränderungen waren bei verlängerter Behandlungsdauer bis zu 14 Monaten nicht progredient. Nach Absetzen der Behandlung waren die Leberbefunde allgemein reversibel. Diese Ergebnisse stimmten mit den für HMG-CoA-Reduktasehemmern beschriebenen Befunden überein oder 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 Anzahl von Skelettfehlbildungen (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 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 Relevanz 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 waren negativ.

Ezetimib hatte weder einen Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten, noch erwies es sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen, 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.

### Simvastatin

Basierend auf konventionellen Tierstudien zu Pharmakodynamik, Toxizität nach 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 Fehlbildungen hervor und hatte keine Auswirkungen auf Fertilität, Fortpflanzung oder neonatale Entwicklung.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat  
Hypromellose  
Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Zitronensäure-Monohydrat  
Butylhydroxyanisol  
Propylgallat  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/10 mg Tabletten:

Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/10 mg Tabletten sind in Blisterpackungen bzw Einmal-Dosis-Blisterpackungen aus OPA/Al/PVC//Aluminium-Folie oder OPA/Al+ Aluminium-Trockenmittel-Folie /PE mit 14, 28, 30, 98 und 100 Tabletten oder 14x1, 28x1, 30x1, 98x1 und 100x1 Tabletten abgepackt.

Zusätzlich sind Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/10 mg Tabletten in HDPE-Flaschen mit 14, 28, 50,30, 98 und 100 Tabletten abgepackt.

Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/20 mg Tabletten:

Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/20 mg Tabletten sind in Blisterpackungen bzw Einmal-Dosis-Blisterpackungen aus OPA/Al/PVC//Aluminium-Folie oder OPA/Al+ Aluminium-Trockenmittel-Folie /PE mit 28, 30, 90, 98 und 100 Tabletten oder 28x1, 30x1, 90x1, 98x1 und 100x1 Tabletten abgepackt.

Zusätzlich sind Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/20 mg Tabletten in HDPE-Flaschen mit 28, 30, 50, 90, 98 und 100 Tabletten abgepackt.

Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/40 mg Tabletten:

Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/40 mg Tabletten sind in Blisterpackungen bzw Einmal-Dosis-Blisterpackungen aus OPA/Al/PVC//Aluminium-Folie oder OPA/Al+ Aluminium-Trockenmittel-Folie /PE mit 28, 30, 90, 98 und 100 Tabletten oder 28x1, 30x1, 90x1, 98x1 und 100x1 Tabletten abgepackt.

Zusätzlich sind Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/40 mg Tabletten in HDPE-Flaschen mit 28, 30, 50, 90, 98 und 100 Tabletten abgepackt.

Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/80 mg Tabletten:

Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/80 mg Tabletten sind in Blisterpackungen bzw Einmal-Dosis-Blisterpackungen aus OPA/Al/PVC//Aluminium-Folie oder OPA/Al+ Aluminium-Trockenmittel-Folie /PE mit 28, 30 und 100 Tabletten oder 28x1, 30x1, und 100x1 Tabletten abgepackt.

Zusätzlich sind Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10 mg/80 mg Tabletten in HDPE-Flaschen mit 28, 30, 50 und 100 Tabletten abgepackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande  
Tel.Nr.: +43/1/97007-0  
Fax-Nr.: +43/1/97007-66  
e-mail: info@ratiopharm.at

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10mg/10mg Tabletten	Z. Nr.: 137996
Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10mg/20mg Tabletten	Z. Nr.: 137997
Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10mg/40mg Tabletten	Z. Nr.: 137998
Ezetimib/Simvastatin ratiopharm 10mg/80mg Tabletten	Z. Nr.: 137999

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 7.November 2017

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

03.2018

#### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.