



## Ezetimib/Simvastatin

### Die wichtigsten Fakten auf einen Blick (Drug Facts)

- Indikation:** Behandlung einer primären Hypercholesterinämie oder einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie.
- Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise:** Für die Sekundär- und Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse sind Statine Mittel der ersten Wahl. Eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit von entsprechenden Risikopatienten ist bisher nur für Statine eindeutig belegt. Valide Daten aus placebo-kontrollierten klinischen Studien für eine Reduktion der Mortalität liegen für andere Lipidsenker nicht vor. Dies gilt auch für den Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib, der zwar in einer neuen Studie (IMPROVE-IT) eine Verbesserung im primären kombinierten Endpunkt zeigt, nicht aber bei kardiovaskulärer Mortalität und Gesamtmortalität. Das Ausmaß des Zusatznutzens für Ezetimib/Simvastatin gegenüber den Statinen als Monotherapie bleibt insbesondere aufgrund der Operationalisierung von Myokardinfarkten als Teil des kombinierten primären Endpunkts zweifelhaft. Die Vorgaben der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie zu Lipidsenkern sind bei einer Verordnung von Ezetimib/Simvastatin zu beachten.
- Wirkungsweise:** Lipidsenkend durch selektive Hemmung der intestinalen Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen sowie Reduktion der endogenen Cholesterinsynthese.
- Kontraindikationen:** Schwangerschaft und Stillzeit, aktive Lebererkrankung oder unklare und andauernde Erhöhung der Serumtransaminasen, gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Erythromycin, HIV-Protease-Inhibitoren [z. B. Nelfinavir], Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Cobicistat-haltige Arzneimittel), gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol, gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und Ezetimib/Simvastatin in Dosen von mehr als 10 mg/40 mg bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.
- Warnhinweise:** Unter Ezetimib/Simvastatin kann eine Myopathie oder eine Rhabdomyolyse auftreten. Unter der Gabe von Statinen kann eine interstitielle Lungenerkrankung auftreten. Bei entsprechenden Symptomen wie Dyspnoe oder unproduktivem Husten sollte die Gabe von Ezetimib/Simvastatin beendet werden. Bei Zugabe von Ezetimib zu einem Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Cumarinderivate Phenprocoumon oder Warfarin) ist die „International Normalized Ratio“ (INR) entsprechend zu überwachen.
- Kosten:** Die Kosten einer Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin betragen jährlich 675–770 €.

#### Studienergebnisse (IMPROVE-IT)

Endpunkt	Simvastatin n = 9077 (%)	Ezetimib/ Simvastatin n = 9067 (%)	HR <sup>1</sup> (95 % CI <sup>2</sup> )	ARR <sup>3</sup>	RRR <sup>4</sup>	p-Wert	NNT <sup>5</sup> / Jahr
primärer kombinierter Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris, koronare Revaskularisierung, Schlaganfall)	n = 2742 (34,7)	n = 2572 (32,7)	0,936 (0,89–0,99)	2,0 %	6,4 %	0,016	350

<sup>1</sup>HR: Hazard Ratio; <sup>2</sup>CI: Konfidenzintervall; <sup>3</sup>ARR: absolute Risikoreduktion; <sup>4</sup>RRR: relative Risikoreduktion; <sup>5</sup>NNT: Number Needed to Treat

**Hypercholesterinämie**

- Ezetimib/Simvastatin ist begleitend 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
- Es wurde gezeigt, dass Simvastatin (20–40 mg) die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse reduziert. Eine positive Wirkung von Ezetimib auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde noch nicht nachgewiesen.

**Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)**

- Ezetimib/Simvastatin ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie Low-density-lipoprotein(LDL)-Apherese) erhalten.

**Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1–4)**

- Basis der kardiovaskulären Prävention und Behandlung von Fettstoffwechselstörungen sind geeignete Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität und – sofern erforderlich – Einstellung des Rauchens und Blutdrucknormalisierung. Damit wird oft das Behandlungsziel bei geringem kardiovaskulärem Risiko erreicht, bei dem ein LDL-Cholesterin von 160 mg/dl empfohlen wird.
- Kriterien für die Auswahl eines lipidsenkenden Arzneimittels sind:
  1. Beleg der Wirksamkeit im Sinne einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, Mortalität und Gesamtmortalität,
  2. Eignung des Wirkungsprofils für die entsprechende Fettstoffwechselstörung,
  3. Belege zur Reduktion weiterer auf der Lipidstoffwechselstörung beruhenden Morbidität (z. B. Pankreatitis bei Hypertriglyzeridämie),
  4. individuelle lipidsenkende Wirkung und Verträglichkeit,
  5. Patientenpräferenzen.
- Für die Sekundär- und Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse sind Statine (HMG-CoA-Reduktasehemmer) Mittel der ersten Wahl. Eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit von entsprechenden Risikopatienten ist bisher nur für Statine eindeutig belegt. Valide Daten aus placebokontrollierten klinischen Studien für eine Reduktion der Sterblichkeit liegen für andere Lipidsenker wie z. B. Cholesterin-Re-sorptionshemmer (z. B. Ezetimib), Fibrate oder Nikotinsäurederivate bisher nicht vor. Wegen der Wirksamkeit von Statinen sind placebokontrollierte Studien nur bei sehr niedrigem kardiovaskulärem Risiko vertretbar.
- Bei Patienten ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen („Primärprävention“) ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich. Bei einem individuellen absoluten Risiko von  $\geq 20\%$ , innerhalb von zehn Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, wird eine Statingabe empfohlen.
- Das Vorhandensein atherosklerotischer Erkrankungen (KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, symptomatische pAVK, abdominales Aortenaneurysma) oder einer familiären Hypercholesterinämie (FH) qualifiziert per se zur Indikationsstellung für eine Therapie mit Statinen.
- Mit der initialen Statindosis wird bereits ein Großteil des insgesamt zu erwartenden therapeutischen Effektes erreicht. Für jede weitere Erhöhung der Statindosis sind geringere absolute Risikoreduktionen zu erwarten. Daher ist die Indikation für eine hohe Statindosierung kritisch zu stellen und lediglich für Patienten mit besonders hohem kardiovaskulärem Risiko gegeben.
- Die relative Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse zeigt sich unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins. Sie korreliert mit der absoluten Senkung des LDL-Cholesterins.

- Die Wirksamkeit einer Statintherapie ist umso größer, je höher das vorhandene kardiovaskuläre Risiko ist.
- Die Daten aus den vorliegenden klinischen Studien sprechen für eine vergleichbare Wirksamkeit auch bei Frauen und älteren Patienten (> 65 Jahre).
- Für alle Patienten mit Diabetes mellitus besteht die Indikation zur Behandlung mit einem Statin, wenn ein hohes kardiovaskuläres Risiko vorliegt ( $\geq 20\%$  in 10 Jahren).
- Für die Kombination von Statinen mit anderen Lipidsenkern (Colestyramin, Colesevelam, Ezetimib, Fibrate) finden sich trotz günstiger Beeinflussung der Lipidparameter keine sicheren Beweise einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, die über das mit einer Statinmonotherapie Erreichbare hinausgehen. Grundsätzlich sollte daher bei unzureichender Wirkung zunächst die Statindosierung in der Monotherapie gesteigert oder ein stärker wirksames Statin gewählt werden. Bei dann noch unzureichender Wirkung oder eingeschränkter Verträglichkeit von Statinen kommt bei hohem kardiovaskulärem Risiko eine Kombinationsbehandlung in Betracht. Bei sehr ausgeprägten Hyperlipoproteinämien, z. B. familiären Hypercholesterinämien mit hohem kardiovaskulärem Risiko, können für ausgewählte Patienten gegebenenfalls auch Dreifachkombinationen, z. B. zur Vermeidung einer Lipidapherese, eingesetzt werden, obwohl auch hierzu sichere Belege zum Nutzen fehlen.
- Der Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib erreicht in der Monotherapie bei der LDL-Cholesterinsenkung nur die Hälfte einer durchschnittlichen Statinmedikation. Auch für die Kombination, in der Regel herstellerbedingt mit Simvastatin, konnte sich aus den bis 2014 vorgelegten Studien kein eigenständiger Wirksamkeitsnachweis für Ezetimib ergeben.
- In der aktuell vorliegenden Studie IMPROVE-IT senkte Ezetimib in Kombination mit Simvastatin den Kombinationsendpunkt (Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulär bedingter Tod, koronare Revaskularisierung oder Hospitalisierung wegen instabiler Angina) auf 32,7 % im Vergleich zu 34,7 % unter Simvastatin allein (Hazard Ratio [HR] 0,936 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,89–0,99); absolute Risikoreduktion [ARR] 2,0 %, relative Risikoreduktion [RRR] 6,4 %;  $p = 0,016$ ; Number Needed to Treat [NNT] = 350/Jahr). Der Effekt lässt sich aber vor allem auf eine Minderung von Herzinfarkten zurückführen. Als Myokardinfarkte werden in der Studie auch isolierte Enzymanstiege nach koronaren Revaskularisationen gewertet. Dies entspricht nicht mehr der heutigen Definition des Herzinfarktes. Zudem ist die statistische Signifikanz am ehesten durch die große Teilnehmerzahl zu erklären. Die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre Mortalität und der Tod durch koronare Herzerkrankung dagegen werden nicht verbessert. Die Analyse prädefinierter Subgruppen zeigt eine Risikoreduktion ab einem 7-Jahres-Risiko von über 30 % für den kombinierten Endpunkt, mit akzeptabler NNT lediglich bei Patienten über 74 Jahre (NNT = 81/Jahr) oder bei Diabetikern (NNT = 128/Jahr).
- Insgesamt liegen damit für Ezetimib in Mono- oder Kombinationstherapie keine relevanten positiven Ergebnisse aus adäquaten kontrollierten klinischen Studien in primär- oder sekundär-präventiver Indikation vor.
- Im Gegensatz zu den Statinen ist somit ein therapeutischer Nutzen für die überwiegende Zahl der Patienten durch die Einnahme von Ezetimib nicht belegt. Eine Empfehlung zum Einsatz von Ezetimib kann daher nur für Ausnahmen (exzessiv erhöhte Lipidwerte, Kontraindikationen für Statine, sehr hohes kardiovaskuläres Risiko und nicht erreichbare LDL-Zielwerte mit einem Statin allein) ausgesprochen werden.
- Zudem ist zu beachten, dass Lipidsenker Verordnungseinschränkungen gemäß Anlage III Nr. 35 der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) unterliegen, ausgenommen
  - bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) und
  - bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) (5).

## Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (mg) <sup>1</sup>	Dosis (mg/Tag) <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3</sup>	
<b>Cholesterinresorptionshemmer</b>					
Ezetimib/ Simvastatin <sup>4</sup>	Inegy® 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg Tabletten	Standarddosis: 1 Applikationsform <sup>5</sup>	10/20	675,25	
			10/40	715,58	
			10/80	770,33	
Ezetimib/ Simvastatin <sup>4</sup>	Goltor® 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg Tabletten	Standarddosis: 1 Applikationsform <sup>5</sup>	10/20	770,33	
			10/40	770,33	
			10/80	770,33	
Ezetimib	Ezetrol® 10 mg Tabletten	10	10 + evtl. Statin	605,50 + evtl. Statin	
<b>Statine</b>					
Atorvastatin	Sortis® 20 mg, 40 mg, 80 mg Filmtabletten	20	20	326,68	
			40	555,97	
			80	159,07 <sup>6</sup>	
Atorvastatin	Generikum 20 mg, 40 mg, 80 mg Filmtabletten	20	20	51,61	
			40	69,35	
			80	106,94	
Fluvastatin	LocoJ® 80 mg Retardtabletten	60	80	122,93	
Fluvastatin	Generikum 20 mg, 40 mg Hartkapseln, 80 mg Retardtabletten	60	20	48,40	
			40	59,35	
			80	87,96	
Lovastatin	Generikum 20 mg, 40 mg Tabletten	45	20	59,35	
			40	87,96	
			80	175,93	
Pravastatin- natrium	Pravasin protect® 20 mg, 40 mg Tabletten	30	20	260,10	
			40	374,96	
Pravastatin- natrium	Generikum 20 mg, 40 mg Filmtabletten	30	20	59,35	
			40	84,53	
Rosuvastatin	Crestor® 20 mg Filmtabletten	10	20	550,27	
			40	1100,55	
Simvastatin	Zocor® 20 mg, forte 40 mg Filmtabletten	30	20	118,44	
			40	121,62	
			80	243,24	
Simvastatin	Generikum 20 mg, 40 mg, 80 mg Filmtabletten	30	20	39,20	
			40	65,96	
			80	98,22	
<b>Fibrate</b>					
Bezafibrat <sup>7</sup>	Generikum 200 mg Filmtabletten	600	600	179,47	
Fenofibrat <sup>7</sup>	Lipanthyl® 145 mg <sup>8</sup> (Nanopartikel) Filmtabletten	200 (mikronisiert)	145	136,47	
			250 (nicht mikronisiert)	160	153,37
				200	128,05
	Lipidil® 200 mg (mikronisiert) Hartkapseln		+ evtl. Statin	+ evtl. Statin	
Fenofibrat <sup>7</sup>	Generikum 160 mg, 200 mg Hartkapseln (mikronisiert)	200 (mikronisiert) 250 (nicht mikronisiert)	160	128,44	
			200	102,31	
			+ evtl. Statin	+ evtl. Statin	
Gemfibrozil	Gevilon® 600 mg, 900 mg Filmtabletten	1200	900 1200	118,37 173,23	

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (mg) <sup>1</sup>	Dosis (mg/Tag) <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3</sup>
<b>Gallensäurenkomplexbildner</b>				
Colestyramin <sup>9</sup>	Questran® zuckerfrei <sup>10</sup> Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen			1280,06
	Lipocol Merz® Kautabletten	14.000	24.000	2254,84
	Vasosan® P/S Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen		+ evtl. Statin	939,07 + evtl. Statin
Colestyramin <sup>9</sup>	Generikum Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	14.000	24.000 + evtl. Statin	1051,64 + evtl. Statin
Colesevelamhydrochlorid <sup>9</sup>	Cholestagel® 625 mg Filmtabletten	3750	2500 3750 + evtl. Statin + evtl. Ezetimib	1371,83 2057,75 + evtl. Statin + evtl. Ezetimib

Stand Lauertaxe: 15.11.2015

<sup>1</sup>nach (6) für orale Darreichungsformen; <sup>2</sup>Dosierung für Hypercholesterinämie gemäß Fachinformation (FI); <sup>3</sup>Kostenberechnung bezogen auf die Tagesdosis der FI anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup>Ezetimib steht auch als fixe Kombination mit anderen Statinen zur Verfügung; <sup>5</sup>1 Applikationsform (Ezetimib/Simvastatin): 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg; <sup>6</sup>kostengünstiger Import; <sup>7</sup>Indikation: gemischte Hyperlipidämie; <sup>8</sup>kostengünstiger Import des Originalpräparates Lipidil 145 one®; <sup>9</sup>Indikation: primäre Hypercholesterinämie; <sup>10</sup>kostengünstiger Import des Originalpräparates Quantalan® zuckerfrei.

Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

## Wirkungsweise (7;8)

Ezetimib wirkt lipidsenkend durch selektive Hemmung der intestinalen Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen. Das molekulare Ziel von Ezetimib ist der Steroltransporter, das Niemann-Pick-C1-Like1 (NPC1L1-)Protein, das für die intestinale Aufnahme von Cholesterin und Phytosterinen verantwortlich ist. Ezetimib lagert sich am Bürsten-

saum des Dünndarms an und hemmt die Cholesterinresorption, was zu einem verminderten Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber führt. Statine dagegen reduzieren die Cholesterinsynthese in der Leber. Werden die Wirkstoffe kombiniert, führen die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen zu einer komplementären Cholesterinsenkung.

## Wirksamkeit (1;7–11)

Die Kombination von Ezetimib mit einem Statin führt zu einer zusätzlichen LDL-C-Reduktion von ca. 14 % und des Gesamtcholesterins von ca. 10 % im Vergleich zur alleinigen Statinbehandlung. Valide Studien, die eine Verbesserung der klinisch relevanten Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität oder Tod durch koronare Herzerkrankung zeigen, liegen weiterhin nicht vor. In der ENHANCE-Studie wurde Ezetimib 10 mg plus Simvastatin 80 mg gegen 80 mg Simvastatin geprüft. Primärer Endpunkt war die Veränderung der Intimadicke der Arteria carotis communis. Für die Kombinationstherapie betrug der Wert nach zwei Jahren 0,0111 mm und für die Monotherapie mit Simvastatin 0,0058 mm, Differenz 0,053 mm (p = 0,29; nicht signifikant), obgleich ein signifikanter Unterschied der LDL-Werte gesehen wurde (192,7 ± 60,3 mg/dl versus 141,3 ± 52,6 mg/dl; Gruppenunterschied 16,5 %, p < 0,01). Signifikant niedriger waren auch die Triglyzeride (um

6,6 %) sowie das C-reaktive Protein (um 25,7 %). Diese Studie war nicht angelegt, klinisch relevante Endpunkte zu untersuchen. Die Intimadicke ist ein Surrogatparameter.

In die IMPROVE-IT-Studie wurden insgesamt 18.144 Patienten randomisiert. Primärer Endpunkt war eine Kombination von kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall, stationäre Aufnahme aufgrund von instabiler Angina, Koronarinterventionen sowie Herzinfarkt. Unter Ezetimib/Simvastatin war die Rate kardiovaskulärer Ereignisse um 2 % niedriger (32,7 % vs. 34,7 %) als unter Monotherapie mit Simvastatin. Der Effekt ließ sich vor allem auf eine Minderung von Herzinfarkten zurückführen (13,1 % vs. 14,8 %; NNT = 412/Jahr). Als Myokardinfarkte wurden aber auch isolierte Enzymanstiege nach koronaren Revaskularisationen bewertet. Nach der derzeit gültigen Definition sind diese aber nicht als eindeutiger Herzinfarkt zu sehen. Angaben zu den Infarkt-



ten, die nur auf diese Enzymanstiege zurückzuführen sind, fehlen. Die Gesamtmortalität (15,4 % vs. 15,3 %;  $p = 0,78$ ), die kardiovaskuläre Mortalität (6,9 % vs.

6,8 %;  $p = 1,00$ ) und der Tod durch koronare Herzerkrankung (5,7 % vs. 5,8 %;  $p = 0,50$ ) dagegen werden nicht verbessert. Weitere Einzelheiten siehe Tabelle 1.

**Tabelle 1: Ergebnisse IMPROVE-IT-Studie**

Endpunkte	Simvastatin n = 9077 (%)	Ezetimib/ Simvastatin n = 9067 (%)	Hazard Ratio (95 % CI)	p-Wert
<b>primärer kombinierter Endpunkt:</b>				
kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris, koronare Revaskularisierung $\geq 30$ Tage nach Randomisierung, nicht tödlicher Schlaganfall	n = 2742 (34,7)	n = 2572 (32,7)	0,936 (0,89–0,99)	0,016
<b>sekundärer kombinierter Endpunkt:</b>				
koronarbedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, koronare Revaskularisierung $\geq 30$ Tage nach Randomisierung	n = 1448 (18,9)	n = 1322 (17,5)	0,91 (0,85–0,98)	0,02
<b>tertiäre Endpunkte:</b>				
Tod	n = 1231 (15,3)	n = 1215 (15,4)	0,99 (0,91–1,07)	0,78
kardiovaskulärer Tod	n = 538 (6,8)	n = 537 (6,9)	1,00 (0,89–1,13)	1,00
Tod durch koronare Herzerkrankung	n = 461 (5,8)	n = 440 (5,7)	0,96 (0,84–1,09)	0,50
Myokardinfarkt	n = 1118 (14,8)	n = 977 (13,1)	0,87 (0,80–0,95)	0,002
Schlaganfall	n = 345 (4,8)	n = 296 (4,2)	0,86 (0,73–1,00)	0,05
Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	n = 148 (1,9)	n = 156 (2,1)	1,06 (0,85–1,33)	0,62
koronare Revaskularisierung $\geq 30$ Tage nach Randomisierung	n = 1793 (23,4)	n = 1690 (21,8)	0,95 (0,89–1,01)	0,11

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (7;8)<sup>1</sup>

### □ Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit
- aktive Lebererkrankung oder unklare und andauernde Erhöhung der Serumtransaminasen
- gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC mindestens um das 5-Fache erhöhen) (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren [z. B. Nelfinavir], Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Cobicistat-haltige Arzneimittel)
- gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol
- gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und Ezetimib/Simvastatin in Dosen von mehr als 10 mg/40 mg bei Patienten mit HoFH

<sup>1</sup> Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

## □ Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- 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.
  - Das Myopathierisiko ist für Patienten unter Ezetimib 10 mg/Simvastatin 80 mg im Vergleich zu anderen statinbasierten Therapien mit ähnlicher LDL-senkender Wirksamkeit größer. Demzufolge sollte Ezetimib 10 mg/Simvastatin 80 mg nur Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen gegeben werden, die ihr Behandlungsziel mit niedrigeren Dosierungen nicht erreicht haben, und wenn der zu erwartende Nutzen die potenziellen Risiken übersteigt. Patienten unter Ezetimib 10 mg/Simvastatin 80 mg, die zusätzlich ein anderes, damit wechselwirkendes Arzneimittel benötigen, sollten auf eine niedrigere Ezetimib/Simvastatin-Dosis oder auf eine alternative Statintherapie eingestellt werden, welche ein geringeres Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen hat.
- In kontrollierten klinischen Studien zur Koadministration wurden bei Patienten, die Simvastatin zusammen mit Ezetimib erhielten, Erhöhungen der Transaminasenwerte ( $\geq 3$ -Fache des oberen Normwertes in Folge) beobachtet.
- Bei Zugabe von Ezetimib zu einem Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Cumarin-Derivate Phenprocoumon oder Warfarin) ist die „International Normalized Ratio“ (INR) entsprechend zu überwachen.

- Bei einigen Statinen, einschließlich Simvastatin, wurden besonders bei Langzeittherapie Fälle einer interstitiellen Lungenkrankheit berichtet. Die auftretenden Beschwerden können dabei Dyspnoe, unproduktiven Husten und allgemeine Gesundheitsstörungen (Erschöpfung, Gewichtsverlust oder Fieber) einschließen. Wenn vermutet wird, dass ein Patient eine interstitielle Lungenkrankheit entwickelt hat, sollte die Statintherapie abgebrochen werden.
- Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten Ezetimib/Simvastatin nicht einnehmen.

## □ Wechselwirkungen

- Bei gleichzeitiger Gabe von Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem sollte eine Dosis von 10 mg/20 mg Ezetimib/Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden.
- Bei gleichzeitiger Gabe von Vitamin-K-Antagonisten ist die INR zu überwachen.
- Das Risiko einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse ist während gemeinsamer Gabe von Simvastatin mit Fibraten erhöht.
- Fibrate können die Cholesterinausscheidung über die Galle erhöhen und so zu Cholelithiasis führen. Die gemeinsame Gabe von Ezetimib/Simvastatin mit Fibraten wird nicht empfohlen.
- Anwendung von Ezetimib/Simvastatin mit Fibraten und Fusidinsäure wird nicht empfohlen.
- Anwendung von Ezetimib/Simvastatin zusammen mit Niacin bei asiatischen Patienten wird nicht empfohlen.
- Bei Patienten mit HoFH, die Lomitapid erhalten, sollte eine Dosis von 10 mg/40 mg Ezetimib/Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden.
- Während der Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin ist Grapefruitsaft zu vermeiden.

### Nebenwirkungen

häufig ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Erhöhungen von ALT und/oder AST, Erhöhungen der CK im Serum
gelegentlich ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	erhöhte Bilirubin-Werte, erhöhte Blutharnsäure, erhöhte $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase, erhöhte INR, Protein im Urin, Gewichtsabnahme, Schwindel, Kopfschmerzen, Abdominalschmerzen, Abdominalbeschwerden, Oberbauchschmerzen, Dyspepsie, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen, Pruritus, Hautausschlag, Arthralgie, Muskelspasmen, Muskelschwäche, muskuloskelettale Beschwerden, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Gliedmaßen, Asthenie, Abgeschlagenheit, Unwohlsein, periphere Ödeme, Schlafstörungen

## Hinweise zu besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Jugendliche ab 10 Jahren (pubertärer Status: Jungen: Tanner Stadium II und darüber; Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche): Die klinische Erfahrung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten (10–17 Jahren) ist begrenzt. Die empfohlene Anfangsdosis für Ezetimib/Simvastatin 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. Keine Zulassung bei Kindern unter 10 Jahren.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte Einschränkung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate $\geq$ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ): in der Regel keine Dosisanpassung erforderlich. Chronische Nierenerkrankung (glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ): empfohlene Ezetimib/Simvastatin-Dosis: 10 mg/20 mg einmal täglich am Abend. Höhere Dosen sollten mit Vorsicht angewendet werden.
Patienten mit eingeschränkter 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 nicht empfohlen.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Kontraindiziert.

## Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen, 3. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), 2012.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence: Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. guidance.nice.org.uk/cg181. Published date: July 2014. Zuletzt geprüft: 10. November 2015.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al.: 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 2889-2934.
4. IQWiG: IQWiG-Berichte, Jahr: 2011 Nr. 90: Ezetimib bei Hypercholesterinämie. Abschlussbericht. Auftrag A10-02. Version 1.0: [https://www.iqwig.de/download/A10-02\\_Abschlussbericht\\_Ezetimib\\_bei\\_Hypercholesterinaemie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-02_Abschlussbericht_Ezetimib_bei_Hypercholesterinaemie.pdf). Stand: 18. Juli 2011. Zuletzt geprüft: 10. November 2015.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Anlage III - Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten, Nr. 35: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-382/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung\\_2015-09-02.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-382/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2015-09-02.pdf). Berlin, 2. September 2015. Zuletzt geprüft: 10. November 2015.
6. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015. Berlin: DIMDI, 2015.
7. MSD: Fachinformation "Inegy®". Stand: Juni 2015.
8. MSD: Fachinformation "Ezetrol®". Stand: April 2015.
9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al.: Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387-2397.
10. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES et al.: Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2008; 358: 1431-1443.
11. Reiner Z, Catapano AL, De BG et al.: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32: 1769-1818.

Sie finden das Fortbildungsportal der KBV im sicheren Netz der Kassenärztlichen Vereinigungen. Sollten Sie dafür noch keinen Anschluss haben, wenden Sie sich bitte an Ihre KV. Nähere Informationen finden Sie auch online unter [http://www.kbv.de/html/sicheres\\_netz.php](http://www.kbv.de/html/sicheres_netz.php).