ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZIENT® 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 55 mg Lactose-Monohydrat.

ZIENT enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.
Weiße bis gebrochen weiße, kapselförmige Tabletten, ca. 2,60 mm dick, mit der Aufprägung „414“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Primäre Hypercholesterinämie
ZIENT ist zusammen mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht.

Eine Monotherapie mit ZIENT ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird.

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)
ZIENT ist zusammen mit einem Statin eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.

Homozygote Sitosterinämie (Phytosterinämie)
ZIENT ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Sitosterinämie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Der Patient sollte eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten, die er auch während der Therapie mit ZIENT fortsetzen sollte.

Die Anwendung erfolgt oral. Die empfohlene Dosierung beträgt eine Tablette ZIENT 10 mg pro Tag. ZIENT kann zu jeder Tageszeit unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Wenn ZIENT zusammen mit einem Statin verordnet wird, sollte entweder die angegebene übliche Anfangsdosis des betreffenden Statins oder die bereits angewandte höhere Statindosis fortgeführt werden. Dabei muss die Dosierungsanleitung des entsprechenden Statins beachtet werden.

Anwendung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte
Zur zusätzlichen Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, kann ZIENT 10 mg in Kombination mit einem Statin mit nachgewiesenem kardiovaskulären Nutzen gegeben werden.

Gemeinsame Gabe mit Anionenaustauschern
Die Einnahme von ZIENT sollte mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Anionenaustauschers erfolgen.

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

Kinder und Jugendliche
Die Behandlung ist von einem Spezialisten einzuleiten.

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren:
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-17 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Wenn ZIENT zusammen mit einem Statin verordnet wird, sind die Dosierungsempfehlungen für die Anwendung des Statins bei Kindern zu beachten.

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

Eingeschränkte Leberfunktion
Für Patienten mit leicht eingeschränkter 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 ZIENT nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

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

Wenn ZIENT zusammen mit einem Statin verordnet wird, informieren Sie sich bitte in der Zusammenfassung der Merkmale (Fachinformation) des betreffenden Arzneimittels.

In der Schwangerschaft und Stillzeit ist eine Therapie mit ZIENT zusammen mit einem Statin kontraindiziert.

Bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder ungeklärter persistierender Erhöhung der Serum-Transaminasen ist ZIENT zusammen mit einem Statin kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn ZIENT zusammen mit einem Statin verordnet wird, informieren Sie sich bitte in der Zusammenfassung der Merkmale (Fachinformation) des betreffenden Arzneimittels.

Leberenzyme
In kontrollierten Studien wurden bei Patienten, die ZIENT zusammen mit einem Statin erhielten, Erhöhungen der Transaminasen (≥ dem Dreifachen des oberen Normwertes) beobachtet. Wenn ZIENT zusammen mit einem Statin gegeben wird, sollte die Leberfunktion bei Behandlungsbeginn sowie gemäß den Anweisungen für das betreffende Statin überprüft werden (siehe Abschnitt 4.8).

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 Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg (n = 9.067) oder einmal täglich Simvastatin 40 mg (n = 9.077). Während der medianen Nachbeobachtung von 6,0 Jahren betrug die Inzidenz einer konsekutiven Erhöhung der Transaminasenwerte (≥ dem Dreifachen des oberen Normwertes [ULN]) 2,5 % in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 2,3 % in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe (siehe Abschnitt 4.8).

In einer kontrollierten klinischen Studie, in der mehr als 9.000 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung randomisiert entweder einmal täglich ZIENT 10 mg in Kombination mit 20 mg Simvastatin (n = 4.650) oder Placebo (n = 4.620) (mittlere Verlaufsbeobachtung 4,9 Jahre) erhielten, betrug die Inzidenz einer konsekutiven Erhöhung der Transaminasenwerte (≥ dem Dreifachen des oberen Normwertes [ULN]) 0,7 % unter ZIENT in Kombination mit Simvastatin und 0,6 % unter Placebo (siehe Abschnitt 4.8).

Skelettmuskulatur
Nach Markteinführung von ZIENT wurden Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Die meisten Patienten, die eine Rhabdomyolyse entwickelten, nahmen gleichzeitig mit ZIENT ein Statin ein. Jedoch wurde eine Rhabdomyolyse sehr selten unter Monotherapie mit ZIENT sowie sehr selten nach Zugabe von ZIENT zu Arzneimitteln berichtet, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko in Verbindung stehen. Bei Verdacht auf eine Myopathie aufgrund muskulärer Symptomatik oder bei Diagnose einer Myopathie durch Erhöhungen der Kreatin-Phosphokinase (CPK) über dem Zehnfachen des oberen Normwertes sollten ZIENT und die Begleittherapie mit einem Statin und/oder anderen Arzneimitteln, die ein Rhabdomyolyserisiko beinhalten, sofort abgesetzt werden. Alle Patienten, die auf ZIENT eingestellt werden, sollten über das Risiko einer Myopathie aufgeklärt und aufgefordert werden, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitzuteilen (siehe Abschnitt 4.8).

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 Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg (n = 9.067) oder einmal täglich Simvastatin 40 mg (n = 9.077). Während der medianen Nachbeobachtung von 6,0 Jahren betrug die Inzidenz einer Myopathie 0,2 % in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 0,1 % in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe. Myopathie war definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung der Serumkreatinkinase (CK) um das ≥ 10-Fache des oberen Normwertes [ULN] oder zwei aufeinanderfolgenden Erhöhungen der Serumkreatinkinase (CK) um das ≥ 5 - < 10-Fache des oberen Normwertes [ULN]. Die Inzidenz einer Rhabdomyolyse betrug 0,1 % in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 0,2 % in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe. Rhabdomyolyse war definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung der Serumkreatinkinase (CK) um das ≥ 10-Fache des oberen Normwertes [ULN] mit Nachweis einer Nierenschädigung oder zwei aufeinanderfolgenden Erhöhungen der Serumkreatinkinase (CK) um das ≥ 5 - < 10-Fache des oberen Normwertes [ULN]

mit Nachweis einer Nierenschädigung oder mit einer Serumkreatinkinase (CK) von ≥ 10.000 IU/l ohne Nachweis einer Nierenschädigung (siehe Abschnitt 4.8).

In einer klinischen Studie, in der mehr als 9.000 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung randomisiert entweder einmal täglich ZIENT 10 mg in Kombination mit 20 mg Simvastatin (n = 4.650) oder Placebo (n = 4.620) (mittlere Verlaufsbeobachtung 4,9 Jahre) erhielten, betrug die Inzidenz für Myopathie/Rhabdomyolyse 0,2 % unter ZIENT in Kombination mit Simvastatin bzw. 0,1 % unter Placebo (siehe Abschnitt 4.8).

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

Kinder und Jugendliche
Wirksamkeit und Sicherheit von ZIENT wurden bei Patienten im Alter von 6 bis 10 Jahren mit heterozygoter familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie in einer 12-wöchigen placebokontrollierten klinischen Studie untersucht. Die Auswirkungen von Ezetimib bei einer Behandlungsdauer von > 12 Wochen wurden in dieser Altersklasse nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2).

ZIENT wurde bei Patienten unter 6 Jahren nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

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

In dieser begrenzten kontrollierten Studie war im Allgemeinen keine Auswirkung auf Wachstum oder sexuelle Entwicklung bei den heranwachsenden Jungen oder Mädchen erkennbar, auch keine Auswirkung auf die Länge des Menstruationszyklus der Mädchen. Jedoch wurde die Auswirkung von Ezetimib über einen längeren Zeitraum als 33 Wochen auf Wachstum und sexuelle Entwicklung nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Sicherheit und Wirksamkeit von ZIENT in Kombination mit Simvastatin in Dosen über 40 mg pro Tag wurden bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren nicht untersucht.

Sicherheit und Wirksamkeit von ZIENT in Kombination mit Simvastatin wurden bei Kindern unter 10 Jahren nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Die Langzeitwirkung einer Therapie mit ZIENT bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

Fibrate
Verträglichkeit und Wirksamkeit von ZIENT zusammen mit Fibraten wurden nicht nachgewiesen.

Wenn bei einem Patienten unter ZIENT und Fenofibrat ein Verdacht auf eine Cholelithiasis besteht, sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt und diese Therapie sollte abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Ciclosporin
Eine Therapie mit ZIENT ist bei Patienten, die mit Ciclosporin behandelt werden, mit Vorsicht einzuleiten. Bei Patienten, die ZIENT und Ciclosporin erhalten, sollten die Ciclosporin-Konzentrationen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Antikoagulanzien

Bei Zugabe von ZIENT zu Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion ist die „International Normalized Ratio“ (INR) entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstiger Bestandteil
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Antazida
Die gleichzeitige Anwendung von Antazida verminderte die Resorptionsrate von Ezetimib, beeinflusste aber nicht die Bioverfügbarkeit von Ezetimib. Der verminderten Resorptionsrate wird keine klinische Bedeutung beigemessen.

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

Fibrate
Bei Patienten unter Fenofibrat und ZIENT sollte der Arzt über das mögliche Risiko einer Cholelithiasis und einer Gallenblasenerkrankung informiert sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Wenn bei einem Patienten unter ZIENT und Fenofibrat ein Verdacht auf eine Cholelithiasis besteht, sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt und diese Therapie sollte abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die gleichzeitige Anwendung von Fenofibrat oder Gemfibrozil erhöhte die Konzentration von Gesamt-Ezetimib mäßig (auf das ca. 1,5- bzw. 1,7-Fache).

Die Anwendung von ZIENT mit anderen Fibraten wurde nicht untersucht.

Fibrate können die Cholesterinausscheidung über die Galle erhöhen und so zu Cholelithiasis führen. In Tierstudien erhöhte Ezetimib manchmal Cholesterin in der Galle, jedoch nicht bei allen Tierarten (siehe Abschnitt 5.3). Ein lithogenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung von ZIENT kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Ciclosporin

In einer Studie mit acht 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 allein. Es stehen keine Daten über die Veränderung der Ciclosporin-Exposition nach einer Nierentransplantation zur Verfügung. Eine Therapie mit ZIENT ist bei Patienten, die mit Ciclosporin behandelt werden, mit Vorsicht einzuleiten. Bei Patienten, die ZIENT und Ciclosporin erhalten, sollten die Ciclosporin-Konzentrationen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulanzien
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 „International Normalized Ratio“ (INR) bei Patienten unter Therapie mit Warfarin oder Fluindion berichtet, die zusätzlich ZIENT erhielten. Bei Zugabe von ZIENT zu Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion ist die INR entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch sollte man bei Fahrtätigkeit oder beim Bedienen von Maschinen beachten, dass über Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen (Klinische Studien und Erfahrungen nach Markteinführung)
In klinischen Studien bis zu 112 Wochen Dauer wurden 2.396 Patienten mit 10 mg Ezetimib allein, 11.308 Patienten zusammen mit einem Statin oder 185 Patienten zusammen mit Fenofibrat behandelt. Nebenwirkungen waren normalerweise leicht ausgeprägt und von vorübergehender Natur. Die Gesamtinzidenz der Nebenwirkungen war jener unter Placebo ähnlich; ebenso war die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen unter ZIENT jener unter Placebo vergleichbar.

ZIENT allein oder zusammen mit einem Statin:
Folgende Nebenwirkungen wurden bei Patienten unter ZIENT allein (n = 2.396) häufiger als unter Placebo (n = 1.159) oder bei Patienten unter ZIENT zusammen mit einem Statin (n = 11.308) häufiger als unter einem Statin allein (n = 9.361) beobachtet. Nebenwirkungen, welche nach Markteinführung berichtet wurden, beziehen sich auf die Anwendung von ZIENT allein oder zusammen mit einem Statin. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien unter ZIENT (als Monotherapie oder zusammen mit einem Statin) beobachtet oder nach Markteinführung unter ZIENT allein oder zusammen mit einem Statin berichtet wurden, sind in Tabelle 1 angegeben. Diese Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse (SOK) und Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeit der unten aufgeführten Nebenwirkungen wird wie folgt definiert:
Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1
Nebenwirkungen

Systemorganklasse Häufigkeit	**Nebenwirkungen**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeit einschließlich Ausschlag, Urtikaria, Anaphylaxie und Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	
Nicht bekannt	Depression
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Parästhesie
Nicht bekannt	Schwindel
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hitzewallung, Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Husten
Nicht bekannt	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Abdominalschmerzen, Diarrhö, Flatulenz
Gelegentlich	Dyspepsie, gastroösophageale Refluxerkrankung, Übelkeit, Mundtrockenheit, Gastritis
Nicht bekannt	Pankreatitis, Obstipation
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Hepatitis, Cholelithiasis, Cholezystitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Pruritus, Ausschlag, Urtikaria

Systemorganklasse Häufigkeit	**Nebenwirkungen**
Nicht bekannt	Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Myalgie
Gelegentlich	Arthralgie, Muskelspasmen, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen, muskuläre Schwäche, Schmerzen in den Extremitäten
Nicht bekannt	Myopathie/Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Ermüdung (Fatigue)
Gelegentlich	Schmerzen im Brustkorb, Schmerzen, Asthenie, peripheres Ödem
Untersuchungen	
Häufig	ALT und/oder AST erhöht
Gelegentlich	Kreatinphosphokinase (CPK) im Blut erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberfunktionstest anomal

ZIENT zusammen mit Fenofibrat
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Bauchschmerzen (häufig)

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

Kinder und Jugendliche (6 bis 17 Jahre)
In einer Studie mit Kindern (6 bis 10 Jahre) mit heterozygoter familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie (n = 138) wurden Erhöhungen von ALT und/oder AST (≥ dem Dreifachen des oberen Normwertes in Folge) bei 1,1 % (1 Patient) der Patienten unter Ezetimib im Vergleich zu 0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es traten keine CPK-Erhöhungen (≥ dem Zehnfachen des oberen Normwertes) auf. Es wurden keine Fälle von Myopathie berichtet.

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

Diese Studien waren nicht zum Vergleich seltener Nebenwirkungen geeignet.

Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte
In der IMPROVE-IT-Studie (siehe Abschnitt 5.1), in der 18.144 Patienten entweder mit Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg (n = 9.067; 6 % der Patienten wurden auf Ezetimib/Simvastatin 10 mg/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

Behandlungsabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug 10,6 % bei Patienten unter Ezetimib/Simvastatin und 10,1 % bei Patienten unter Simvastatin. Die Inzidenz einer Myopathie betrug 0,2 % in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 0,1 % in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe. Myopathie war definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung der Serumkreatinkinase (CK) um das ≥ 10-Fache des oberen Normwertes [ULN] oder zwei aufeinanderfolgenden Erhöhungen der Serumkreatinkinase (CK) um das ≥ 5 - < 10-Fache des oberen Normwertes [ULN]. Die Inzidenz einer Rhabdomyolyse betrug 0,1 % in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 0,2 % in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe. Rhabdomyolyse war definiert als Muskelschwäche oder Muskelschmerzen ungeklärter Ursache mit einer Erhöhung der Serumkreatinkinase (CK) um das ≥ 10-Fache des oberen Normwertes [ULN] mit Nachweis einer Nierenschädigung oder zwei aufeinanderfolgenden Erhöhungen der Serumkreatinkinase (CK) um das ≥ 5 - < 10-Fache des oberen Normwertes [ULN] mit Nachweis einer Nierenschädigung oder mit einer Serumkreatinkinase (CK) von ≥ 10.000 IU/l ohne Nachweis einer Nierenschädigung. Die Inzidenz einer konsekutiven Erhöhung der Transaminasenwerte (≥ dem Dreifachen des oberen Normwertes [ULN]) betrug 2,5 % in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und 2,3 % in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe (siehe Abschnitt 4.4). Nebenwirkungen in Verbindung mit der Gallenblase wurden bei 3,1 % der Patienten unter Ezetimib/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 einmal täglich mit ZIENT 10 mg in einer Fixkombination mit 20 mg Simvastatin (n = 4.650) oder Placebo (n = 4.620) behandelt wurden, ergaben sich bei einer mittleren Verlaufsbeobachtung von 4,9 Jahren vergleichbare Sicherheitsprofile zwischen beiden Patientengruppen. In dieser Studie wurden lediglich schwerwiegende Nebenwirkungen und Behandlungsabbrüche als Folge jeglicher Nebenwirkungen erfasst. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen waren vergleichbar (10,4 % der Patienten unter ZIENT in Kombination mit Simvastatin und 9,8 % der Patienten unter Placebo). Die Inzidenz für Myopathie/Rhabdomyolyse betrug bei den mit ZIENT in Kombination mit Simvastatin behandelten Patienten 0,2 % und 0,1 % in der Placebo-Gruppe. Eine konsekutive Erhöhung der Transaminasenwerte (> dem Dreifachen des oberen Normwertes [ULN]) wurde bei 0,7 % der Patienten unter ZIENT in Kombination mit Simvastatin und bei 0,6 % der Patienten in der Placebo-Gruppe festgestellt (siehe Abschnitt 4.4). Im Rahmen dieser Studie wurde keine statistisch signifikante Erhöhung der Inzidenz von vorab definierten Nebenwirkungen festgestellt, einschließlich Krebserkrankungen (9,4 % unter ZIENT in Kombination mit Simvastatin, 9,5 % unter Placebo), Hepatitis, Cholezystektomie oder Komplikationen mit Gallensteinen oder Pankreatitis.

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurde die Einnahme von 50 mg Ezetimib/Tag bei 15 gesunden Probanden bis zu 14 Tage lang oder die Einnahme von 40 mg Ezetimib/Tag bei 18 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie bis zu 56 Tage lang im Allgemeinen gut vertragen. Bei Tieren wurden nach oral gegebenen Einzeldosen von 5.000 mg Ezetimib/kg an Ratten und Mäusen sowie von 3.000 mg Ezetimib/kg an Hunden keine toxischen Effekte beobachtet.

Einige Fälle von Überdosierung mit ZIENT wurden berichtet; meistens traten keine Nebenwirkungen auf. Die berichteten Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend. Im Fall einer Überdosierung sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus
ZIENT gehört einer neuartigen Klasse von lipidsenkenden Stoffen an, die selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmen. ZIENT ist nach oraler Einnahme wirksam; seine Wirkungsweise unterscheidet sich von der anderer Klassen von cholesterinsenkenden Stoffen (z. B. Statine, Anionenaustauscher [Harze], Fibrinsäurederivate und Phytosterine). Auf molekularer Ebene greift Ezetimib am Steroltransporter an, dem Niemann-Pick-C1-Like-1(NPC1L1)-Protein, der 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 ZIENT im Vergleich zu Placebo die intestinale Cholesterinresorption um ca. 54 %.

Pharmakodynamische Wirkungen
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 [^{14}C]Cholesterin ohne Wirkung auf die Resorption von Triglyzeriden, Fettsäuren, Gallensäuren, Progesteron, Ethinylestradiol oder der fettlöslichen Vitamine A und D.

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In kontrollierten klinischen Studien führte ZIENT, entweder in Monotherapie oder zusammen mit einem Statin gegeben, zu einer signifikanten Reduktion erhöhter Werte von Gesamtcholesterin, LDL-

Cholesterin, Apolipoprotein B und Triglyzeriden und es erhöhte HDL-Cholesterin bei Patienten mit Hypercholesterinämie.

Primäre Hypercholesterinämie
In einer doppelblinden, placebokontrollierten achtwöchigen Studie wurden 769 Patienten mit Hypercholesterinämie untersucht. Diese Patienten wurden bereits mit einem Statin 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 Statin-Therapie nicht erreicht hatte (etwa 82 %), erreichten bei Studienende unter ZIENT signifikant mehr Patienten den LDL-Cholesterin-Zielwert (72 %) im Vergleich zu den Patienten unter Placebo (19 %). Die Unterschiede in den entsprechenden Senkungen des LDL-Cholesterins waren signifikant (25 % für ZIENT vs 4 % für Placebo). Außerdem senkte ZIENT zusätzlich zu einer laufenden Statin-Therapie im Vergleich zu Placebo signifikant die Werte von Gesamtcholesterin, Apolipoprotein B, Triglyzeriden und erhöhte die HDL-Cholesterinwerte.
ZIENT zusätzlich zu einer Statin-Therapie senkte im Vergleich zum Ausgangswert den Medianwert vom C-reaktiven Protein um 10 %, Placebo um 0 %.

In zwei doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten 12-wöchigen Studien wurden 1.719 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie untersucht. 10 mg Ezetimib senkten signifikant die Werte von Gesamtcholesterin (13 %), LDL-Cholesterin (19 %), Apolipoprotein B (14 %), Triglyzeriden (8 %) und erhöhten den HDL-Cholesterinwert (3 %) im Vergleich zu Placebo. Außerdem hatte ZIENT keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen der fettlöslichen Vitamine A, D und E, keinen Einfluss auf die Prothrombinzeit, und wie andere lipidsenkende Arzneimittel beeinträchtigte es nicht die Produktion von Kortikosteroiden in der Nebennierenrinde.

In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten klinischen Studie (ENHANCE) erhielten 720 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie 2 Jahre lang randomisiert entweder 10 mg Ezetimib in Kombination mit 80 mg Simvastatin (n = 357) oder 80 mg Simvastatin (n = 363). Das primäre Ziel der Studie war, 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 Triglyzeriden 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.

Kinder und Jugendliche
In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie erhielten 138 Patienten (59 Jungen und 79 Mädchen) zwischen 6 und 10 Jahren (Durchschnittsalter 8,3 Jahre) mit heterozygoter familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) und LDL-Cholesterin-Ausgangswerten zwischen 3,74 und 9,92 mmol/l über einen Zeitraum von 12 Wochen randomisiert entweder ZIENT 10 mg oder Placebo.

Nach 12 Wochen führte ZIENT im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Erniedrigung von Gesamtcholesterin (-21 % vs 0 %), LDL-Cholesterin (-28 % vs -1 %), Apo-B (-22 % vs -1 %) und

non-HDL-Cholesterin (-26 % vs 0 %). Die Ergebnisse der beiden Behandlungsgruppen waren in Bezug auf Triglyzeride und HDL-Cholesterin ähnlich (-6 % vs +8 % bzw. +2 % vs +1 %).

In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie wurden 142 Jungen (Tanner-Stadium II und darüber) und 106 Mädchen nach der Menarche im Alter von 10 bis 17 Jahren (mittleres Alter 14,2 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) und LDL-Cholesterin-Ausgangswerten von 4,1 bis 10,4 mmol/l (159 bis 402 mg/dl) untersucht. Sie erhielten randomisiert 6 Wochen entweder ZIENT 10 mg mit Simvastatin (10, 20 oder 40 mg) oder Simvastatin allein (10, 20 oder 40 mg), danach 27 Wochen ZIENT zusammen mit 40 mg Simvastatin oder 40 mg Simvastatin allein sowie im Anschluss in einer offenen Studienverlängerung 20 Wochen ZIENT mit Simvastatin (10 mg, 20 mg oder 40 mg).

Nach 6 Wochen führte die gemeinsame Gabe von ZIENT und Simvastatin (alle Dosen) zu signifikant niedrigeren Werten von Gesamtcholesterin (38 % vs 26 %), LDL-Cholesterin (49 % vs 34 %), Apo-B (39 % vs 27 %) und non-HDL-Cholesterin (47 % vs 33 %) als Simvastatin (alle Dosen) allein. Die Ergebnisse der Triglyzeridwerte (-17 % vs -12 %) und HDL-Cholesterin (+7 % vs +6 %) waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Nach 33 Wochen stimmten die Ergebnisse mit den Werten nach 6 Wochen überein, wobei signifikant mehr Patienten unter ZIENT 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 ZIENT mit Simvastatin in Dosen über 40 mg pro Tag wurden bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren nicht untersucht. Sicherheit und Wirksamkeit von ZIENT in Kombination mit Simvastatin wurden bei Kindern unter 10 Jahren nicht untersucht. Die Langzeitwirkung der Therapie mit ZIENT bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse
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 (entweder akuter Myokardinfarkt [MI] oder instabile Angina pectoris [UA]) in die Studie eingeschlossen wurden. Bei Vorstellung mit akutem Koronarsyndrom hatten die Patienten, die nicht mit einer lipidsenkenden Therapie vorbehandelt waren LDL-Cholesterinwerte von ≤ 125 mg/dl (≤ 3,2 mmol) und Patienten, die bereits mit einer lipidsenkenden Therapie vorbehandelt waren ≤ 100 mg/dl (≤ 2,6 mmol). Alle Patienten erhielten randomisiert 1:1 entweder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg (n = 9.067) oder Simvastatin 40 mg (n = 9.077) und wurden im Median über 6,0 Jahre nachbeobachtet.

Die Patienten waren im Mittel 63,6 Jahre alt, 76 % waren Männer, 84 % waren kaukasischer Herkunft und 27 % waren Diabetiker. Der durchschnittliche LDL-Cholesterinwert zum Zeitpunkt des Studieneinschlussereignisses lag bei den Patienten unter lipidsenkender Vortherapie (n = 6.390) bei 80 mg/dl (2,1 mmol/l) und bei den Patienten ohne lipidsenkende Vortherapie (n = 11.594) bei 101 mg/dl (2,6 mmol/l). Vor der stationären Aufnahme aufgrund von akutem Koronarsyndrom (Studieneinschlussereignis) erhielten 34 % der Patienten eine Vortherapie mit einem Statin. Zum Untersuchungszeitpunkt nach einem Jahr lag der durchschnittliche LDL-Cholesterinwert unter fortlaufender Behandlung bei den Patienten in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe bei 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) und in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe bei 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l). Bei den Patienten unter fortlaufender Studienmedikation wurden grundsätzlich die Lipidwerte erhoben.

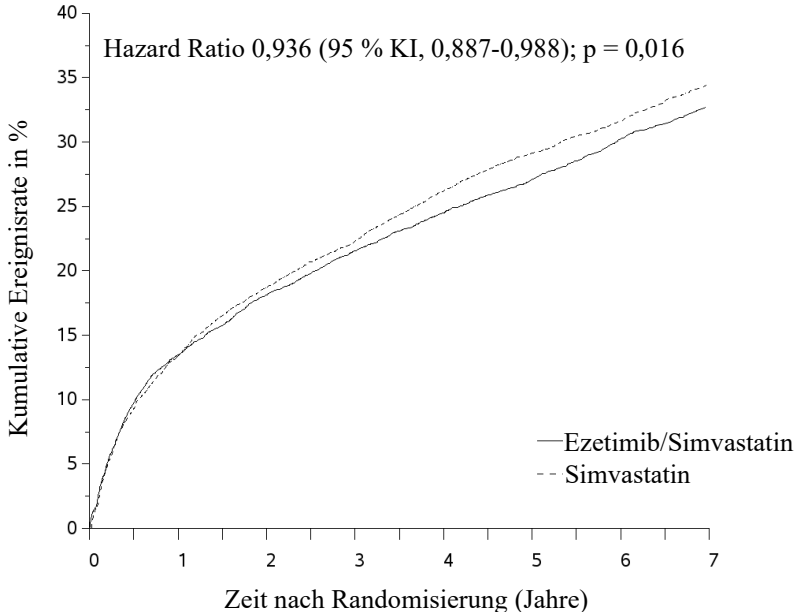
Der primäre Endpunkt war eine Kombination der Ereignisse kardiovaskulärer Tod, schwere (major) koronare Ereignisse (MCE; definiert als nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nachgewiesene instabile Angina pectoris mit erforderlicher stationärer Einweisung oder jegliche, mindestens 30 Tage nach Randomisierung erfolgte koronare Revaskularisierung) und nicht-tödlicher Schlaganfall. Die Studie zeigte, dass eine Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin hinsichtlich der Reduktion von Ereignissen des

primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, schweren (major) koronaren Ereignissen (MCE) sowie nicht-tödlichem Schlaganfall im Vergleich zu einer Behandlung mit Simvastatin allein einen zusätzlichen Nutzen aufweist (relative Risikoreduktion um 6,4 %, p = 0,016). Der primäre Endpunkt trat bei 2.572 von 9.067 Patienten (Kaplan-Meier [KM] Ereignisrate nach 7 Jahren von 32,72 %) in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und bei 2.742 von 9.077 Patienten (Kaplan-Meier [KM] Ereignisrate nach 7 Jahren von 34,67 %) in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe auf (siehe Abbildung 1 und Tabelle 2). Bei gemeinsamer Gabe von Ezetimib und anderen Statinen, mit nachgewiesener Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen, ist ein ähnlicher Nutzen zu erwarten. Die Gesamtsterblichkeit war in dieser Hochrisikogruppe unverändert (siehe Tabelle 2).

Insgesamt ergab sich ein Nutzen bei Betrachtung sämtlicher Schlaganfälle (unabhängig 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 2). Das Risiko für hämorrhagischen Schlaganfall bei gemeinsamer Anwendung von Ezetimib mit einem stärker wirksamen Statin wurde im Rahmen von langfristigen Endpunktstudien nicht untersucht.

Die Wirkung der Behandlung 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 Ezetimib/Simvastatin auf den primären kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, schweren (major) koronaren Ereignissen (MCE) 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 2
Schwere (major) kardiovaskuläre Ereignisse nach Behandlungsgruppe bei allen randomisierten Patienten der IMPROVE-IT-Studie

Outcome	Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg[a] (n = 9.067)		Simvastatin 40 mg[b] (n = 9.077)		Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert
	n	K-M %[c]	n	K-M %[c]		
Primärer kombinierter Wirksamkeitsendpunkt						
(Kardiovaskulärer Tod, schwere (major) koronare Ereignisse (MCE) und nicht-tödlicher Schlaganfall)	2.572	32,72 %	2.742	34,67 %	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Sekundäre kombinierte Wirksamkeitsendpunkte						
Tod durch KHK, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, dringliche koronare Revaskularisierung nach 30 Tagen	1.322	17,52 %	1.448	18,88 %	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Schwere (major) 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
Komponenten des primären kombinierten Endpunkts sowie ausgewählte Wirksamkeitsendpunkte (erstmaliges Auftreten eines jeweiligen Ereignisses zu jeglichem Zeitpunkt)						
Kardiovaskulärer Tod	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Schwere (major) 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 stationärer 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	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Hämorrhagischer Schlaganfall	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

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

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 Fixkombination ZIENT 10 mg mit 20 mg Simvastatin 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^2. 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 ZIENT 10 mg in Kombination mit 20 mg Simvastatin.

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 ZIENT/Simvastatin (n = 4.193) oder Placebo

(n = 4.191) Studiengruppe randomisiert wurden. Die Sekundäranalysen schlossen sowohl die Untersuchung des kombinierten Endpunktes (MVE) als auch die darin enthaltenen einzelnen Endpunkte über die gesamte auf ZIENT/Simvastatin (n = 4.650) oder Placebo (n = 4.620) randomisierte Studienpopulation (zu Studienbeginn oder zum Zeitpunkt nach 1 Jahr) ein.

Die primäre Endpunktanalyse zeigte, dass ZIENT in Kombination mit 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 ZIENT/Simvastatin-Gruppe).

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 3 dargestellt. ZIENT in Kombination mit Simvastatin reduzierte signifikant das Risiko eines Schlaganfalls und jeglicher Revaskularisierung. Bezüglich nicht-tödlichem Myokardinfarkt und Herztod besteht ein nicht signifikanter, numerischer Vorteil von ZIENT in Kombination mit Simvastatin gegenüber Placebo.

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

Outcome	ZIENT 10 mg in Kombination mit 20 mg Simvastatin (n = 4.650)	Placebo (n = 4.620)	Relatives Risiko (95 % KI)	p-Wert
Schwere (major) vaskuläre Ereignisse (MVE)	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Nicht-tödlicher MI	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Herztod	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Jeglicher Schlaganfall	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Nicht-hämorrhagischer Schlaganfall	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hämorrhagischer Schlaganfall	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Jegliche Revaskularisierung	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Schwere (major) atherosklerotische Ereignisse (MAE)[b)]	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

a) Intention-to-treat-Analyse aller Patienten, welche in der SHARP-Studie in die Behandlungsarme ZIENT/Simvastatin oder Placebo randomisiert wurden (initial oder nach einem Jahr)

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

Die mit ZIENT in Kombination mit Simvastatin erzielte absolute Senkung von LDL-Cholesterin war bei den Patienten, die zu Anfang der Studie niedrige LDL-Cholesterinspiegel (< 2,5 mmol/l) hatten oder bei Dialysepatienten im Vergleich zu den übrigen Patienten geringer. Die Risikoreduktion dieser beiden Patientengruppen war entsprechend vermindert.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)
In eine doppelblinde, randomisierte zwölfwöchige Studie wurden 50 Patienten mit klinischer und/oder genotypischer Diagnose einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie eingeschlossen, die Atorvastatin oder Simvastatin (40 mg) mit oder ohne begleitende LDL-Apherese erhielten. ZIENT zusammen mit Atorvastatin (40 oder 80 mg) oder Simvastatin (40 oder 80 mg) senkte die Werte von

LDL-Cholesterin signifikant um 15 % im Vergleich zu Dosiserhöhungen der Monotherapie mit Simvastatin oder Atorvastatin von 40 mg auf 80 mg.

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

Aortenstenose
Die SEAS (Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis) Studie 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 mittels Dopplermessungen ermittelte maximale Fließgeschwindigkeit ("Peakflow") in der Aorta im Bereich von 2,5 bis 4,0 m/s - teilnahmen. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, für die keine Statinbehandlung zur Reduktion des Risikos einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung als notwendig erachtet wurde. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder Placebo oder eine Kombination aus 10 mg Ezetimib und 40 mg Simvastatin täglich.

Der primäre Endpunkt war eine Kombination 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-tödlicher Myokardinfarkt, Einsetzen eines aorto-koronaren Bypasses (coronary artery bypass grafting [CABG]), perkutane koronare Intervention (percutaneous coronary intervention [PCI]), Krankenhauseinweisung wegen instabiler Angina pectoris und nicht hämorrhagischem 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 bis 1,12; p = 0,59). Die Aortenklappe wurde bei 267 Patienten (28,3 %) in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und bei 278 Patienten (29,9 %) in der Placebo-Gruppe („hazard ratio“, 1,00; 95 % KI, 0,84 bis 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 bis 0,97; p = 0,02), hauptsächlich aufgrund der kleineren Anzahl an Patienten, die einen Koronarbypass erhielten.

Es kam in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe häufiger zu Krebsfällen (105 vs 70, p = 0,01). Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist unklar, da sich in der größeren SHARP-Studie die Gesamtzahl der Krebsfälle nicht unterschied (438 in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe versus 439 in der Placebo-Gruppe). 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

Resorption
Nach oraler Gabe wird Ezetimib rasch resorbiert und weitgehend zu einem pharmakologisch aktiven Phenol-Glukuronid (Ezetimib-Glukuronid) konjugiert. Die mittlere Plasmaspitzenkonzentration (C_{max}) wird nach 1-2 Stunden für Ezetimib-Glukuronid und nach 4-12 Stunden für Ezetimib erreicht. Die

absolute Bioverfügbarkeit von Ezetimib kann nicht bestimmt werden, da die Substanz in wässrigen Lösungen, welche zur Injektion geeignet sind, praktisch unlöslich ist.

Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme (Mahlzeiten mit hohem Fettgehalt oder fettfreie Mahlzeiten) hatte keinen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit von Ezetimib, wenn es in der Form von ZIENT 10 mg Tabletten angewendet wurde. ZIENT kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

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

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

Elimination
Nach oraler Gabe einer radioaktiv markierten Dosis von 20 mg [^{14}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 eingenommenen radioaktiven Dosis in den Fäzes und 11 % im Urin wiedergefunden. Nach 48 Stunden war keine Radioaktivität mehr im Plasma nachweisbar.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Ezetimib ist bei Kindern ab ≥ 6 Jahren ähnlich wie bei Erwachsenen. Pharmakokinetische Daten für Kinder unter 6 Jahren liegen noch nicht vor. Klinische Erfahrungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen umfassen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder Sitosterinämie.

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 ZIENT behandelten Probanden vergleichbar. Deshalb ist keine Dosisanpassung für ältere Patienten erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 5 oder 6) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib ca. 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 ca. 4-mal größer als die von gesunden Probanden. Für Patienten mit leicht eingeschränkter 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 ZIENT für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung (n = 8; mittlere Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min/1,73 m^2) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib im

Vergleich zu der bei gesunden Probanden (n = 9) um das ca. 1,5-Fache vergrößert. Diesem Ergebnis wird keine klinische Bedeutung beigemessen. Daher ist keine Dosisanpassung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich.

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

Geschlecht
Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei Frauen etwas höher (ca. 20 %) als bei Männern. Unter Therapie mit ZIENT sind sowohl die Senkung des LDL-Cholesterinwerts als auch das Sicherheitsprofil bei Männern und Frauen vergleichbar. Daher ist keine geschlechtsabhängige Dosisanpassung erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Povidon (K29-32)
Natriumdodecylsulfat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchdrück-Blisterpackung aus durchsichtigem Polychlortrifluorethylen/PVC auf vinylbeschichtetem Aluminium in Packungen zu 30, 100 Tabletten.

Klinikpackungen zu 300 (10 x 30) Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH
Neuturmstr. 5
80331 München

Tel.: 0800 3384 726
Fax: 0800 3384 726-0
E-Mail: infocenter.germany@organon.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

54487.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Oktober 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Mai 2013

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton für die Durchdrück-Blisterpackungen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZIENT® 10 mg Tabletten
Ezetimib

2. WIRKSTOFF

Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose. Weitere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten
100 Tabletten
300 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Organon Healthcare GmbH, Neuturmstr. 5, 80331 München

12. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 54487.00.00

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ZIENT 10 mg Tabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

[Bei Musterpackungen (30 Tabletten) zusätzlich:]
Unverkäufliches Muster

[Bei Klinikpackungen zu 300 (10 x 30) Tabletten zusätzlich:]
Teil einer Klinikpackung – Einzelverkauf unzulässig

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

{für Durchdrück-Blisterpackung}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZIENT® 10 mg Tabletten
Ezetimib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Organon Healthcare

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

[Nur für Klinikpackungen mit 300 (10 x 30) Tabletten:]
Teil einer Klinikpackung – Einzelverkauf unzulässig

PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

ZIENT® 10 mg Tabletten
Ezetimib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ZIENT und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ZIENT beachten?
3. Wie ist ZIENT einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ZIENT aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ZIENT und wofür wird es angewendet?

ZIENT ist ein Arzneimittel zur Senkung erhöhter Cholesterinwerte.

ZIENT senkt das Gesamtcholesterin, Werte von „schlechtem“ LDL-Cholesterin und weiteren Fetten, den sog. Triglyzeriden, im Blut. Außerdem erhöht ZIENT die Werte von „gutem“ HDL-Cholesterin.

Ezetimib, der Wirkstoff von ZIENT, vermindert die Aufnahme von Cholesterin aus dem Darm.

ZIENT ergänzt die cholesterinsenkende Wirkung der Statine, einer Gruppe von Arzneimitteln, die die körpereigene Produktion von Cholesterin in der Leber senken.

Cholesterin ist eines von verschiedenen Fetten im Blut. Ihr Gesamtcholesterin besteht hauptsächlich aus LDL- und HDL-Cholesterin.

LDL-Cholesterin wird häufig als „schlechtes“ Cholesterin bezeichnet, da es sich in den Gefäßwänden von Adern (Arterien) ansammeln kann und dort Ablagerungen (sogenannte Plaques) bildet. Diese Plaques können letztendlich zu einer Verengung der Arterien führen. Diese Verengung kann zu einer Durchblutungsstörung bis hin zum Gefäßverschluss in lebenswichtigen Organen wie Herz oder Gehirn führen. Ein solcher Gefäßverschluss kann einen Herzinfarkt oder Schlaganfall auslösen.

HDL-Cholesterin wird häufig als „gutes“ Cholesterin bezeichnet, da es dazu beiträgt, dass sich „schlechtes“ Cholesterin nicht in den Arterien ansammeln kann, und vor Herzerkrankungen schützt.

Triglyzeride sind weitere Blutfette, die ebenfalls Ihr Risiko für Herzerkrankungen erhöhen können.

ZIENT wird bei den Patienten angewendet, deren Cholesterinwerte nicht durch eine cholesterinsenkende Diät allein gesenkt werden können. Sie sollten Ihre cholesterinsenkende Diät auch während der Behandlung fortsetzen.

► **ZIENT wird zusätzlich zu einer cholesterinsenkenden Diät angewendet, wenn Sie**

- erhöhte Cholesterinwerte im Blut haben *(primäre [heterozygote familiäre und nicht familiäre] Hypercholesterinämie),*
  - zusammen mit einem Statin, wenn die Behandlung mit einem Statin allein nicht zur Cholesterinsenkung ausreicht.
  - als alleinige Behandlung, wenn für Sie eine Behandlung mit einem Statin nicht geeignet ist oder Sie diese nicht vertragen.
- eine bestimmte Erbkrankheit haben, welche zu erhöhten Cholesterinwerten im Blut führt *(homozygote familiäre Hypercholesterinämie)*. Ihnen wird zusätzlich ein Statin verschrieben und Sie erhalten in diesen Fällen meist weitere Behandlungen.
- eine Erbkrankheit haben, welche zu erhöhten Werten pflanzlicher Fette *(Phytosterine)* im Blut führt *(homozygote Sitosterinämie oder auch Phytosterinämie)*.
- eine Herzerkrankung haben. ZIENT senkt in Kombination mit Cholesterinsenkern aus der Gruppe der Statine das Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall, sowie das Risiko, dass eine Operation zur Verbesserung der Herzdurchblutung oder eine Krankenhauseinweisung aufgrund von Brustschmerzen notwendig wird.

ZIENT ist nicht zur Unterstützung einer Gewichtsabnahme geeignet.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ZIENT beachten?

Wenn Sie ZIENT zusammen mit einem Statin einnehmen, beachten Sie dabei die entsprechenden Hinweise in der Gebrauchsinformation des entsprechenden Arzneimittels.

► ZIENT darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen den Wirkstoff Ezetimib oder einen der in Abschnitt 6 *(Inhalt der Packung und weitere Informationen)* genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

► ZIENT darf nicht zusammen mit einem Statin eingenommen werden,

- wenn Sie gegenwärtig an einer Lebererkrankung leiden.
- wenn Sie schwanger sind oder stillen.

► Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie ZIENT einnehmen.

- Informieren Sie Ihren Arzt über alle Ihre gesundheitlichen Probleme einschließlich Allergien.
- Ihr Arzt sollte Ihre Blutwerte vor Beginn der Behandlung mit ZIENT und einem Statin untersuchen, um Ihre Leberfunktion zu überprüfen.
- Ihr Arzt wird eventuell Ihre Blutwerte auch während der Behandlung mit ZIENT und einem Statin untersuchen, um Ihre Leberfunktion weiterhin zu überprüfen.

Wenn Sie an einer mäßigen oder schweren Lebererkrankung leiden, wird die Anwendung von ZIENT nicht empfohlen.

Die gemeinsame Anwendung von ZIENT und bestimmten Cholesterinsenkern, den Fibraten, sollte vermieden werden, da Sicherheit und Wirksamkeit in der Kombinationsbehandlung nicht nachgewiesen wurden.

► Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, es sei denn, es wurde von einem Facharzt verordnet, da nur eingeschränkte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.
Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern unter 6 Jahren, da für diese Altersgruppe keine Daten vorliegen.

► Einnahme von ZIENT zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel einnehmen oder anwenden:

- Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems *(Immunsuppressiva)* mit dem Wirkstoff Ciclosporin, welche oft nach Organverpflanzungen eingesetzt werden
- Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung mit Wirkstoffen wie Warfarin, Phenprocoumon, Acenocoumarol oder Fluindion *(Antikoagulanzien)*
- Arzneimittel zur Senkung von Cholesterin mit dem Wirkstoff Colestyramin, denn sie beeinträchtigen die Wirkungsweise von ZIENT
- Arzneimittel zur Senkung von Cholesterin aus der Gruppe der Fibrate

► Schwangerschaft und Stillzeit

Sie dürfen ZIENT in Kombination mit einem Statin **nicht** einnehmen, wenn Sie schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten, schwanger zu sein.
Wenn Sie während der Behandlung mit ZIENT und einem Statin schwanger werden, brechen Sie sofort die Einnahme beider Arzneimittel ab und teilen Sie dies Ihrem Arzt mit.

Es gibt keine Erfahrungen zur Anwendung von ZIENT allein ohne ein Statin während einer Schwangerschaft. Fragen Sie Ihren Arzt vor der Anwendung von ZIENT um Rat, wenn Sie schwanger sind.

Sie dürfen ZIENT in Kombination mit einem Statin nicht einnehmen, wenn Sie stillen, da nicht bekannt ist, ob die Wirkstoffe dieser Arzneimittel in die Muttermilch übergehen. Sie sollten ZIENT auch nicht allein ohne ein Statin einnehmen, wenn Sie stillen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

► Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird nicht erwartet, dass ZIENT Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Jedoch sollte beachtet werden, dass manchen Menschen nach der Einnahme von ZIENT schwindlig werden kann. In diesen Fällen sollten Sie erst dann wieder ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich wieder besser fühlen.

► ZIENT enthält Milchzucker *(Lactose)*

ZIENT Tabletten enthalten Milchzucker *(Lactose)*. Bitte nehmen Sie ZIENT daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

► ZIENT enthält Natrium

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

3. Wie ist ZIENT einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Setzen Sie die Einnahme anderer cholesterinsenkender Arzneimittel fort und beenden Sie diese nur nach Rücksprache mit Ihrem Arzt. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

- Vor Beginn der Behandlung mit ZIENT sollten Sie eine geeignete Diät beginnen, um Ihr Cholesterin zu senken.
- Sie sollten diese cholesterinsenkende Diät auch während der Behandlung fortsetzen.

Die empfohlene Dosis ist **eine Tablette** ZIENT 10 mg einmal täglich eingenommen.

Sie können den Zeitpunkt der Einnahme frei wählen. Die Tabletten können unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Wenn Ihnen Ihr Arzt ZIENT zur Einnahme mit einem Statin verschrieben hat, können Sie beide Arzneimittel zum gleichen Zeitpunkt einnehmen. Bitte beachten Sie dabei die Dosierungsanleitung, die in der Gebrauchsinformation des entsprechenden Arzneimittels beschrieben ist.

Wenn Ihnen Ihr Arzt ZIENT zusammen mit einem weiteren Cholesterinsenker mit dem Wirkstoff Colestyramin oder mit anderen Arzneimitteln, die Anionenaustauscher enthalten, verordnet hat, nehmen Sie ZIENT mindestens 2 Stunden vor oder frühestens 4 Stunden nach dem Anionenaustauscher ein.

► Wenn Sie eine größere Menge von ZIENT eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich bitte an einen Arzt oder Apotheker.

► Wenn Sie die Einnahme von ZIENT vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben, sondern setzen Sie die Behandlung am nächsten Tag zur gewohnten Zeit mit der Einnahme der verordneten Dosis fort.

► Wenn Sie die Einnahme von ZIENT abbrechen

Besprechen Sie das weitere Vorgehen mit Ihrem Arzt oder Apotheker, denn Ihr Cholesterinwert kann wieder ansteigen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen, einschließlich Einzelfälle)

Wenn Sie unklare Muskelschmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche der Muskulatur bemerken, wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt. Dies ist erforderlich, da Erkrankungen

der Muskulatur bis hin zu einem Zerfall von Skelettmuskelzellen mit nachfolgendem Nierenversagen in seltenen Fällen schwerwiegend oder möglicherweise lebensbedrohlich sein können.

Allergische Reaktionen einschließlich Schwellungen an Gesicht, Lippen, Zunge und/oder Rachen, die Probleme beim Atmen oder Schlucken verursachen können (und einer sofortigen ärztlichen Behandlung bedürfen), wurden nach Markteinführung berichtet.

Folgende Nebenwirkungen wurden berichtet, wenn ZIENT allein angewendet wurde:	
Häufig:	Bauchschmerzen, Durchfall, Blähungen; Müdigkeit.
Gelegentlich:	Erhöhte Werte in einigen Labortests (Leberwerte *[Transaminasen]* und ein Muskelenzym *[Kreatinphosphokinase]*); Husten; Verdauungsstörungen, Sodbrennen, Übelkeit; Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Nackenschmerzen; verminderter Appetit, Schmerzen, Schmerzen im Brustkorb, Hitzewallungen; Bluthochdruck.

Folgende Nebenwirkungen wurden weiterhin berichtet, wenn ZIENT zusammen mit einem Statin angewendet wurde:	
Häufig:	Erhöhte Leberwerte in einigen Labortests *(Transaminasen);* Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche der Muskulatur.
Gelegentlich:	Missempfindungen wie Kribbeln in den Gliedmaßen *(Parästhesien);* trockener Mund; Juckreiz, Hautausschlag, Hautausschlag mit juckenden Quaddeln (Nesselsucht); Rückenschmerzen, Muskelschwäche, Schmerzen in Armen und Beinen, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Schwellungen insbesondere an Händen und Füßen.

Folgende Nebenwirkung wurde häufig berichtet, wenn ZIENT zusammen mit Fenofibrat angewendet wurde:
Bauchschmerzen.

Weiterhin wurden folgende Nebenwirkungen nach Markteinführung berichtet:
Schwindel, Muskelschmerzen; Lebererkrankung *(Hepatitis);* allergische Reaktionen einschließlich Hautausschlag und nässender und juckender Hautausschlag (Nesselsucht); rötlicher Hautausschlag mit zielscheibenförmigem Aussehen *(Erythema multiforme);* Muskelschmerzen, Schwäche oder Empfindlichkeit *(Myopathie);* Zerfall von Skelettmuskelzellen *(Rhabdomyolyse);* Gallensteinleiden oder Entzündung der Gallenblase (was zu Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen führen kann), Entzündung der Bauchspeicheldrüse oft in Verbindung mit starken Bauchschmerzen; Verstopfung, verminderte Anzahl der Blutplättchen *(Thrombozytopenie)* (was zu erhöhter Blutungsneigung führen kann); Missempfindungen *(Parästhesien),* Depression; ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Kurzatmigkeit.

► **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.
Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ZIENT aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton oder dem Behältnis nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

- ZIENT nicht über 30 °C lagern.

Bitte bewahren Sie dieses Arzneimittel in der Originalverpackung auf. Diese Maßnahme ist erforderlich, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z. B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden Sie unter www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

► Was ZIENT enthält

- Der Wirkstoff ist Ezetimib. Eine Tablette enthält 10 mg Ezetimib.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Povidon, Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

► Wie ZIENT aussieht und Inhalt der Packung

ZIENT Tabletten sind weiße bis gebrochen weiße, kapselförmige Tabletten mit der Aufprägung „414“ auf einer Seite.

Packungsgrößen:
30, 100 Tabletten in Durchdrück-Blisterpackungen.

► Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:
Organon Healthcare GmbH
Neuturmstr. 5
80331 München

Tel.: 0800 3384 726
Fax: 0800 3384 726-0
E-Mail: infocenter.germany@organon.com

Hersteller:
SP Labo N. V.
Industriepark 30 – Zone A
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Dieses Arzneimittel ist in Deutschland **unter der Bezeichnung ZIENT zugelassen.**

Dieses Arzneimittel ist in Italien **unter der Bezeichnung ZETIA zugelassen.**

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Februar 2021.

Haben Sie weitere Fragen?

Wenden Sie sich bitte an:

Organon Healthcare GmbH
Tel.: 0800 3384 726
Fax: 0800 3384 726-0
E-Mail: infocenter.germany@organon.com

Weitere Hilfsangebote und Informationsquellen
In Deutschland gibt es zu vielen gesundheitlichen Problemen Selbsthilfeverbände und Patientenorganisationen. Dort finden Gleichbetroffene und Angehörige Informationen, Rat, Austausch und Hilfe im Umgang mit der Erkrankung. Sollten Gruppen oder Organisationen für diese Erkrankung existieren, finden Sie diese im Internet oder im Telefonbuch.

Sie finden diese Packungsbeilage ebenso in Formaten für Blinde und Sehbehinderte im PatientenInfo-Service http://www.patienteninfo-service.de/.