

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ezerosu 10 mg/5 mg-Filmtabletten  
Ezerosu 10 mg/10 mg-Filmtabletten  
Ezerosu 10 mg/20 mg-Filmtabletten  
Ezerosu 10 mg/40 mg-Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Ezerosu 10 mg/5 mg-Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib und 5 mg Rosuvastatin (als Calcium).

#### Ezerosu 10 mg/10 mg-Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib und 10 mg Rosuvastatin (als Calcium).

#### Ezerosu 10 mg/20 mg-Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib und 20 mg Rosuvastatin (als Calcium).

#### Ezerosu 10 mg/40 mg-Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib und 40 mg Rosuvastatin (als Calcium).

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Ezerosu 10 mg/5 mg-, 10 mg/10 mg- und 10 mg/20 mg-Filmtablette enthält 200,5 mg Lactose-Monohydrat und 1,669 mg Natrium.

Jede Ezerosu 10 mg/40 mg-Filmtablette enthält 205,5 mg Lactose-Monohydrat und 1,669 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

#### Ezerosu 10 mg/5 mg-Filmtabletten

Hellgelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 10 mm und der Prägung „EL 5“ auf einer Seite.

#### Ezerosu 10 mg/10 mg-Filmtabletten

Beige, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 10 mm und der Prägung „EL 4“ auf einer Seite.

#### Ezerosu 10 mg/20 mg-Filmtabletten

Gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 10 mm und der Prägung „EL 3“ auf einer Seite.

#### Ezerosu 10 mg/40 mg-Filmtabletten

Weißer, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 10 mm und der Prägung „EL 2“ auf einer Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

#### Primäre Hypercholesterinämie

Ezerosu ist als Ergänzung zur Diät bei der Behandlung einer primären Hypercholesterinämie als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten angezeigt, die mit den Einzelsubstanzen, die gleichzeitig in derselben Dosismenge wie in der festen Dosiskombination, jedoch als separate Produkte, verabreicht werden, ausreichend kontrolliert sind.

#### Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen

Ezerosu wird angewendet, um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse als Substitutionstherapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und einer Vorgeschichte mit akutem Koronarsyndroms (ACS) zu senken, die mit den gleichzeitig verabreichten Einzelsubstanzen in der gleichen Dosierung wie in der festen Dosiskombination, jedoch als separate Produkte, ausreichend kontrolliert werden.

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

#### Dosierung

Der Patient soll eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten und während seiner Behandlung mit Ezerosu diese Diät fortführen.

Ezerosu ist nicht für eine Initialbehandlung geeignet. Die Initialbehandlung oder, falls nötig, eine Dosisanpassung ist nur mit den Monokomponenten durchzuführen und nach Einstellung der geeigneten Dosen ist die Umstellung auf die Fixdosis-Kombination der entsprechenden Wirkstärke möglich.

Die Patienten sollen jene Stärke einnehmen, die ihrer früheren Behandlung entspricht. Die empfohlene Dosis ist eine Filmtablette täglich.

#### *Gleichzeitige Einnahme mit Gallensäure-Sequestriermitteln*

Ezerosu ist entweder  $\geq 2$  Stunden vor oder  $\geq 4$  Stunden nach der Verabreichung eines Gallensäure-Sequestriermittels einzunehmen (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezerosu bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

#### *Ältere Patienten*

Eine Anfangsdosis von 5 mg Rosuvastatin wird für Patienten  $> 70$  Jahre empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Kombination ist nicht zur Initialtherapie geeignet. Die Initialbehandlung oder, falls nötig, die Dosisanpassung ist nur mit den Monokomponenten durchzuführen, und nach Einstellung der geeigneten Dosen ist die Umstellung auf die Fixdosis-Kombination der entsprechenden Wirkstärke möglich.

#### *Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die empfohlene Anfangsdosis ist 5 mg Rosuvastatin für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $< 60$  ml/min). Die 10 mg/40 mg-Stärke ist bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung kontraindiziert. Die Anwendung von Rosuvastatin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist für alle Dosierungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

#### *Leberinsuffizienz*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (Child-Pugh-Score 5 bis 6). Die Behandlung mit Ezerosu wird bei Patienten mit mäßiger (Child-Pugh-Score 7 bis 9) oder schwerer (Child-Pugh-Score > 9) Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2.). Ezerosu ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Rasse*

Erhöhte systemische Exposition von Rosuvastatin wurde bei asiatischen Patienten beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die empfohlene Anfangsdosis ist 5 mg Rosuvastatin für Patienten mit asiatischer Abstammung. Ezerosu 10 mg/40 mg ist bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Genetische Polymorphismen*

Spezielle Arten von genetischen Polymorphismen sind bekannt, die zu einer Erhöhung der Rosuvastatin-Exposition führen können (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten, bei welchen solch ein Polymorphismus bekannt ist, wird eine niedrigere Tagesdosis empfohlen.

#### *Dosierung bei Patienten mit Prädisposition für Myopathie*

Die empfohlene Anfangsdosis ist 5 mg Rosuvastatin für Patienten mit prädisponierenden Faktoren für das Auftreten einer Myopathie (siehe Abschnitt 4.4). Ezerosu 10 mg/40 mg ist bei einigen dieser Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Begleittherapie*

Rosuvastatin ist ein Substrat für unterschiedliche Transportproteine (z.B. OATP1B1 und BCRP). Das Myopathie-Risiko (einschließlich Rhabdomyolyse) ist erhöht, wenn Ezerosu gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln eingenommen wird, welche die Plasmakonzentration von Rosuvastatin aufgrund von Wechselwirkungen mit diesen Transportproteinen erhöhen können (z.B. Ciclosporin und bestimmte Proteasehemmer, einschließlich Kombinationen von Ritonavir mit Atazanavir, Lopinavir und/oder Tipranavir; siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Nach Möglichkeit sind alternative Arzneimittel und, falls nötig, ein vorübergehendes Absetzen der Behandlung mit Ezerosu in Betracht zu ziehen. In Situationen, in denen die gleichzeitige Gabe dieser Arzneimittel mit Ezerosu unvermeidbar ist, sind der Nutzen und das Risiko der gleichzeitigen Behandlung und Dosisanpassungen von Rosuvastatin sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Ezerosu ist einmal täglich zur gleichen Tageszeit mit oder ohne Nahrung einzunehmen. Die Filmtablette ist als Ganzes mit einem Schluck Wasser einzunehmen.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe (Rosuvastatin, Ezetimib) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasen auf mehr als das 3-Fache des oberen Normalwertes (ULN) (siehe Abschnitt 4.4)
- Einnahme während Schwangerschaft, Stillzeit und von Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen verwenden (siehe Abschnitt 4.6)
- Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 5.2)
- Patienten mit Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)

- Patienten die gleichzeitig eine Kombination von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir erhalten (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten die gleichzeitig Ciclosporin erhalten (siehe Abschnitt 4.5)

Die 10 mg/40 mg-Stärke ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren umfassen:

- moderate Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
- Hypothyreose
- persönliche oder familiäre Vorgeschichte von erblichen Muskelerkrankungen
- bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktasehemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität
- Alkoholmissbrauch
- Situationen, in denen ein Anstieg der Rosuvastatin-Plasmaspiegel auftreten kann
- asiatische Patienten
- gleichzeitige Anwendung von Fibraten (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2)

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

##### Wirkungen auf die Skelettmuskulatur

Bei mit Rosuvastatin behandelten Patienten wurde über Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur, z.B. Myalgie, Myopathie und selten Rhabdomyolyse, bei allen Dosierungen und besonders bei Dosierungen > 20 mg berichtet. Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern ist die Melderate für Rhabdomyolyse in Verbindung mit Rosuvastatin nach Markteinführung bei einer Dosis von 40 mg höher.

Nach Markteinführung von Ezetimib wurden Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Jedoch wurde eine Rhabdomyolyse sehr selten unter Monotherapie mit Ezetimib sowie sehr selten nach Kombination von Ezetimib mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko in Verbindung stehen, berichtet.

Bei Verdacht auf eine Myopathie aufgrund muskulärer Symptomatik oder bei Diagnose einer Myopathie durch Erhöhungen der Kreatin-Phosphokinase sind Ezerosu und alle anderen Arzneimittel, die bekannterweise ein Rhabdomyolyserisiko beinhalten, sofort abzusetzen. Alle Patienten, die neu eingestellt werden, sind darüber aufzuklären, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend zu berichten (siehe Abschnitt 4.8).

In wenigen Fällen wurde berichtet, dass Statine eine Myasthenia gravis oder eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Myasthenia gravis oder okulärer Myasthenie auslösen (siehe Abschnitt 4.8).

Ezeruso ist bei einer Verschlimmerung der Symptome abzusetzen. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

##### Messung der Kreatinkinase

Kreatinkinase (CK) soll nicht nach schweren körperlichen Anstrengungen gemessen werden oder wenn andere plausible Gründe für einen CK-Anstieg vorliegen, die die Interpretation des Ergebnisses verfälschen können.

Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant erhöht sind (> 5 x ULN), ist innerhalb von 5 bis 7 Tagen eine weitere Messung zur Bestätigung der Ergebnisse durchzuführen. Wenn der Wiederholungstest CK-Ausgangswerte > 5 x ULN bestätigt, darf die Behandlung nicht begonnen werden.

##### Vor der Behandlung

Wie andere HMG-CoA-Reduktasehemmer darf Ezeruso nur mit Vorsicht bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse verschrieben werden. Solche Faktoren beinhalten:

- Nierenfunktionsstörung

- Hypothyreose
- persönliche oder familiäre Vorgeschichte von erblichen Muskelerkrankungen
- bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktasehemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität
- Alkoholmissbrauch
- Alter > 70 Jahre
- Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.2)
- gleichzeitige Anwendung von Fibraten

Bei solchen Patienten muss das Risiko einer Behandlung in Relation zu dem möglichen Nutzen gestellt werden und eine klinische Überwachung wird empfohlen. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant über den Normwerten ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) liegen, darf die Behandlung nicht begonnen werden.

#### Während der Behandlung

Patienten sind anzuweisen, unerklärlichen Muskelschmerz, -schwäche oder -krämpfe unverzüglich zu melden, insbesondere, wenn sie mit Unwohlsein oder Fieber verbunden sind. Die CK-Spiegel sind bei diesen Patienten zu messen. Die Therapie muss abgebrochen werden, wenn die CK-Spiegel deutlich erhöht ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) oder wenn die muskulären Symptome schwer sind und tägliche Beschwerden verursachen (selbst wenn die CK-Werte  $\leq 5 \times \text{ULN}$  sind). Wenn sich die Symptome bessern und der CK-Spiegel wieder normalisiert, ist zu erwägen, Rosuvastatin oder einen alternativen HMG-CoA-Reduktasehemmer in der niedrigsten Dosis unter engmaschiger Überwachung des Patienten erneut einzuführen. Eine routinemäßige Überwachung der CK-Spiegel bei asymptomatischen Patienten ist nicht gerechtfertigt.

Es gab sehr seltene Berichte einer immunvermittelten nekrotisierenden Myopathie (IMNM) während oder nach einer Behandlung mit Statinen, einschließlich Rosuvastatin. IMNM ist klinisch gekennzeichnet durch proximale Muskelschwäche und erhöhte Serumkreatinkinase, die trotz des Absetzens der Statin-Behandlung persistieren.

In klinischen Studien bei einer geringen Anzahl an Patienten zeigte die Behandlung mit Rosuvastatin und einer zusätzlichen Therapie keine Hinweise auf eine verstärkte Wirkung auf die Skelettmuskulatur. Es wurde jedoch eine Zunahme der Inzidenz von Myositis und Myopathie bei jenen Patienten beobachtet, die HMG-CoA-Reduktasehemmer zusammen mit Fibrinsäurederivaten, einschließlich Gemfibrozil, Ciclosporin, Azol-Antimykotika, Proteasehemmern und Makrolidantibiotika, erhielten. Gemfibrozil erhöht das Risiko einer Myopathie, wenn es gemeinsam mit bestimmten HMG-CoA-Reduktasehemmern gegeben wird. Daher wird die Kombination von Ezerosu und Gemfibrozil nicht empfohlen. Der Vorteil weiterer Veränderungen der Lipidspiegel durch gemeinsame Gabe von Ezerosu und Fibraten ist sorgfältig gegen das potentielle Risiko solcher Kombinationen abzuwägen. Die 40 mg-Dosis von Rosuvastatin ist bei gleichzeitiger Anwendung eines Fibrats kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 4.8).

Ezerosu darf nicht bei Patienten mit akuten schweren Erkrankungen, die auf eine Myopathie hinweisen, oder prädisponierend für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz als Folge einer Rhabdomyolyse sind (z.B. Sepsis, Hypotonie, größere chirurgische Eingriffe, Trauma, schwere Stoffwechsel-, endokrine und Elektrolytstörungen oder unkontrollierte Krampfanfälle) angewendet werden.

#### Wirkungen auf die Leber

In kontrollierten Koadministrationsstudien bei Patienten, die Ezetimib gleichzeitig mit einem Statin erhielten, wurden aufeinanderfolgende Transaminasenerhöhungen ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) beobachtet.

Es wird empfohlen, 3 Monate nach Beginn einer Rosuvastatin-Behandlung Leberfunktionstests durchzuführen. Rosuvastatin muss abgesetzt oder die Dosis reduziert werden, wenn die Serumtransaminasen-Konzentration höher als auf das 3-Fache des oberen Normalwertes ansteigt. Die Melderate für schwerwiegende hepatische Ereignisse (vorwiegend erhöhte Lebertransaminasen) nach Markteinführung ist bei einer Dosis von 40 mg höher.

Bei Patienten mit sekundärer Hypercholesterinämie, die durch Hypothyreose oder nephrotisches Syndrom hervorgerufen wird, ist die zugrundeliegende Erkrankung zu behandeln bevor eine Therapie mit Ezerosu begonnen wird.

Aufgrund fehlender Daten zu Auswirkungen einer erhöhten Exposition mit Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberinsuffizienz wird Ezerosu für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Rosuvastatin wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, berichtet. Zum Zeitpunkt der Verordnung sind Patienten über die Anzeichen und Symptome von schweren Hautreaktionen aufzuklären und engmaschig zu überwachen. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktion hindeuten, ist Rosuvastatin sofort abzusetzen und eine alternative Behandlung in Betracht zu ziehen.

Wenn der Patient unter der Anwendung von Rosuvastatin eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Rosuvastatin bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

#### Lebererkrankung und Alkohol

Ezerosu ist bei Patienten, die übermäßig Alkohol konsumieren und/oder eine Vorgeschichte einer Lebererkrankung haben, mit Vorsicht anzuwenden.

#### Wirkungen auf die Nieren

Mit Teststreifen diagnostizierte Proteinurie, meist tubulärer Genese, wurde bei Patienten, die mit höheren Dosen Rosuvastatin, insbesondere 40 mg, behandelt wurden, beobachtet, wobei diese in den meisten Fällen vorübergehend oder intermittierend war. Proteinurie hat sich nicht als Anzeichen für eine akute oder fortschreitende Erkrankung der Nieren herausgestellt (siehe Abschnitt 4.8). Die Melderate für schwerwiegende renale Ereignisse nach Markteinführung ist bei einer Dosis von 40 mg höher. Eine Überprüfung der Nierenfunktion während routinemäßiger Kontrollen ist bei Patienten, die mit 40 mg behandelt werden, in Erwägung zu ziehen.

#### Interstitielle Lungenerkrankung

Es wurden Ausnahmefälle von interstitieller Lungenerkrankung mit einigen Statinen, insbesondere bei Langzeittherapie, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Symptomen können Dyspnoe, nichtproduktiver Husten und eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands (Ermüdung, Gewichtsverlust und Fieber) zählen. Falls vermutet wird, dass ein Patient an interstitieller Lungenerkrankung leidet, ist die Statin-Therapie abzusetzen.

#### Diabetes mellitus

Es gibt Anzeichen dafür, dass Statine als Klasse den Blutzucker erhöhen und bei einigen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus aufweisen, eine Hyperglykämie, die eine Diabetesbehandlung erforderlich macht, verursachen können. Dieses Risiko wird jedoch durch die Verringerung des vaskulären Risikos mithilfe der Statine aufgewogen. Daher ist es kein Grund für das Absetzen der Statin-Behandlung. Risikopatienten

(Nüchtern-glucose 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyceride, Hypertonie) sind sowohl klinisch als auch biochemisch gemäß nationalen Richtlinien zu überwachen.

In der JUPITER-Studie betrug die berichtete Gesamthäufigkeit von Diabetes mellitus 2,8% bei Rosuvastatin und 2,3% bei Placebo, meistens bei Patienten mit Nüchtern-glucose von 5,6-6,9 mmol/l.

#### Antikoagulansien

Bei gleichzeitiger Gabe von Ezerosu und Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion ist die International Normalised Ratio (INR) entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Ciclosporin: siehe Abschnitt 4.3 und 4.5.

#### Fibrate

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib zusammen mit Fibraten wurden nicht nachgewiesen (siehe weiter oben und Abschnitte 4.3 und 4.5).

Wenn bei einem Patienten unter Ezerosu und Fenofibrat ein Verdacht auf Cholelithiasis besteht, sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt, und die Therapie ist abzusetzen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

#### Fusidinsäure

Ezerosu darf nicht zusammen mit systemischen Präparaten von Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach der Unterbrechung einer Behandlung mit Fusidinsäure verabreicht werden. Bei Patienten, bei denen die Anwendung von systemischer Fusidinsäure unvermeidlich ist, ist die Statin-Behandlung während der Fusidinsäure-Behandlung vorübergehend auszusetzen. Es wurde von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger fataler Fälle) bei Patienten berichtet, die Fusidinsäure in Kombination mit Statinen erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sind anzuweisen, bei Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit sofort ärztlichen Rat einzuholen. Die Statin-Therapie kann sieben Tage nach der Einnahme der letzten Dosis Fusidinsäure wieder eingeführt werden.

Unter außergewöhnlichen Umständen, wenn eine langwierige systemische Fusidinsäure-Therapie benötigt wird – z.B. bei der Behandlung von schweren Infektionen – darf die gleichzeitige Verabreichung von Ezerosu und Fusidinsäure nur fallweise und unter strenger ärztlicher Aufsicht in Erwägung gezogen werden

#### Proteasehemmer

Bei Probanden, die Rosuvastatin gleichzeitig mit verschiedenen Proteasehemmern in Kombination mit Ritonavir erhielten, wurde eine erhöhte systemische Exposition gegenüber Rosuvastatin beobachtet. Es ist sowohl der Nutzen der Lipidsenkung durch Anwendung von Ezerosu bei HIV-Patienten unter Proteasehemmern als auch das Potential für erhöhte Rosuvastatin-Plasmakonzentrationen zu berücksichtigen, wenn eine Rosuvastatin-Therapie bei mit Proteasehemmern behandelten Patienten eingeleitet und hochtitriert wird. Die gleichzeitige Anwendung mit bestimmten Proteasehemmern wird nicht empfohlen, es sei denn, die Dosis wird angepasst (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

#### Rasse

Pharmakokinetische Studien mit Rosuvastatin zeigen eine erhöhte Exposition asiatischer Personen im Vergleich zu Kaukasiern (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezerosu bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen, daher wird die Anwendung bei dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

#### **Ezerosu enthält Lactose**

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

### **Ezerosu enthält Natrium**

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

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

### Gegenanzeigen

Ciclosporin: Die gleichzeitige Anwendung von Ezerosu mit Ciclosporin ist aufgrund von Rosuvastatin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Während einer gleichzeitigen Behandlung mit Rosuvastatin und Ciclosporin waren die AUC-Werte von Rosuvastatin im Durchschnitt 7-mal höher als die bei gesunden Probanden beobachteten (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung hatte keinen Einfluss auf die Ciclosporin-Plasmakonzentrationen.

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 3,4-fach vergrößert (Bereich von 2,3- bis 7,9-fach) 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 Niereninsuffizienz, der Ciclosporin und zahlreiche andere Arzneimittel erhielt, eine 12-fach 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. Eine kontrollierte Studie zur Wirkung von gleichzeitig verabreichtem Ezetimib auf die Ciclosporin-Exposition bei nierentransplantierten Patienten wurde nicht durchgeführt.

### Nicht empfohlene Kombinationen

Proteasehemmer: Obwohl der genaue Mechanismus der Wechselwirkung unbekannt ist, kann die gleichzeitige Anwendung von Proteasehemmern die Rosuvastatin-Exposition stark erhöhen (siehe Tabelle weiter unten). So wurde beispielsweise in einer pharmakokinetischen Studie die gleichzeitige Gabe von 10 mg Rosuvastatin und einem Kombinationsprodukt aus zwei Proteasehemmern (300 mg Atazanavir/100 mg Ritonavir) bei gesunden Freiwilligen mit einer ungefähr 3-fachen und 7-fachen Zunahme der AUC bzw.  $C_{max}$  von Rosuvastatin assoziiert. Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und einigen Proteasehemmer-Kombinationen kann nach einer sorgfältigen Abwägung der Dosisanpassungen von Rosuvastatin basierend auf der erwarteten Zunahme der Rosuvastatin-Exposition in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und Tabelle weiter unten).

Inhibitoren der Transportproteine: Rosuvastatin ist ein Substrat für bestimmte Transportproteine, einschließlich des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1 und des Efflux-Transporters BCRP. Die gleichzeitige Gabe von Ezerosu und Arzneimitteln, die Hemmer dieser Transportproteine sind, kann zu erhöhten Rosuvastatin-Plasmakonzentrationen und einem erhöhten Myopathie-Risiko führen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und Tabelle weiter unten).

Gemfibrozil und andere lipidsenkende Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Gemfibrozil führte zu einem 2-fachen Anstieg der Rosuvastatin  $C_{max}$  und AUC (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil erhöhte die Konzentration von Gesamt-Ezetimib mäßig (auf das ca. 1,7-Fache).

Basierend auf den Daten spezifischer Wechselwirkungsstudien sind keine pharmakokinetisch relevanten Wechselwirkungen mit Fenofibrat zu erwarten, es könnte jedoch eine

pharmakodynamische Wechselwirkung eintreten. Die gleichzeitige Anwendung von Fenofibrat erhöhte die Konzentration von Gesamt-Ezetimib mäßig (auf das ca. 1,5-Fache).

Fenofibrat und andere Fibrate erhöhen das Risiko einer Myopathie, wenn sie gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktasehemmern gegeben werden; wahrscheinlich, weil sie eine Myopathie hervorrufen können, wenn sie allein gegeben werden.

Bei Patienten unter Fenofibrat und Ezetimib soll 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 Ezetimib und Fenofibrat ein Verdacht auf eine Cholelithiasis besteht, sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt und diese Therapie ist abzusetzen (siehe Abschnitt 4.8). Die gleichzeitige Anwendung von Ezetimib mit anderen Fibraten wurde nicht untersucht. Fibrate können die Cholesterinausscheidung über die Galle erhöhen und so zu Cholelithiasis führen. In Tierstudien erhöhte Ezetimib manchmal den Cholesteringehalt in der Galle, jedoch nicht bei allen Tierarten (siehe Abschnitt 5.3). Ein lithogenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung von Ezetimib kann nicht ausgeschlossen werden.

Fusidinsäure: Das Risiko für Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann durch die gleichzeitige Verabreichung von systemischer Fusidinsäure mit Statinen erhöht werden. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung (unabhängig davon, ob sie pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beides ist) ist bislang unbekannt. Es wurde von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger fataler Fälle) bei Patienten berichtet, die diese Kombination erhielten. Wenn eine Behandlung mit systemischer Fusidinsäure erforderlich wird, ist die Rosuvastatin-Behandlung während der Dauer der Fusidinsäure-Behandlung auszusetzen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.4.

#### Andere Wechselwirkungen

Antazida: Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin zusammen mit einer Aluminium- und Magnesiumhydroxid-haltigen Antazida-Suspension führte zu einer Senkung der Rosuvastatin-Plasmaspiegel um ca. 50%. Dieser Effekt war abgeschwächt, wenn das Antazidum 2 Stunden nach Rosuvastatin verabreicht wurde. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung wurde nicht untersucht.

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.

Erythromycin: Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Erythromycin führte zu einer 20%igen Abnahme der  $AUC_{0-t}$  und zu einer 30%igen Senkung der  $C_{max}$  von Rosuvastatin. Diese Wechselwirkung dürfte durch eine Zunahme der Darmmotilität, ausgelöst durch Erythromycin, verursacht werden.

Cytochrom P450-Enzyme: Ergebnisse aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zeigen, dass Rosuvastatin auf Cytochrom P450-Isoenzyme weder hemmend noch induzierend wirkt. Außerdem ist Rosuvastatin ein schlechtes Substrat für diese Isoenzyme. Daher werden keine Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund von Cytochrom-P450-vermitteltem Metabolismus erwartet. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Rosuvastatin und entweder Fluconazol (einem Hemmstoff von CYP2C9 und CYP3A4) oder Ketoconazol (einem Hemmstoff von CYP2A6 und CYP3A4) beobachtet.

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.

Vitamin-K-Antagonisten: Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern kann der Beginn der Behandlung mit Rosuvastatin oder eine Steigerung der Rosuvastatin-Dosis bei Patienten, die gleichzeitig mit Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin oder ein anderes Cumarin-

Antikoagulans) behandelt werden, zu einem Anstieg der International Normalised Ratio (INR) führen. Ein Absetzen oder eine Senkung der Rosuvastatin-Dosis kann zu einer Verringerung der INR führen. In solchen Situationen ist eine geeignete Überwachung der INR wünschenswert.

In einer Studie an 12 gesunden erwachsenen Männern hatte die gleichzeitige Anwendung von Ezetimib (10 mg einmal täglich) keine signifikante Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von Warfarin und auf die Prothrombinzeit. Nach Markteinführung wurde jedoch über Erhöhungen der INR bei Patienten unter Therapie mit Warfarin oder Fluindion berichtet, die zusätzlich Ezetimib erhielten. Bei gleichzeitiger Gabe von Ezetimib und Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion ist die INR entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Kontrazeptiva/Hormonersatztherapie (HRT): Die gleichzeitige Gabe von Rosuvastatin und einem oralen Kontrazeptivum führte zu einem 26%igen bzw. 34%igen Anstieg der Ethinylestradiol- und Norgestrel-AUC. Dieser Konzentrationsanstieg ist bei der Wahl der Dosis des oralen Verhütungsmittels zu berücksichtigen. Es gibt keine pharmakokinetischen Daten von Patienten, die gleichzeitig Rosuvastatin und eine Hormonersatztherapie erhalten, und daher kann ein ähnlicher Effekt nicht ausgeschlossen werden. Die Kombination wurde jedoch eingehend bei Frauen in klinischen Studien angewendet und wurde gut vertragen.

In klinischen Interaktionsstudien hatte Ezetimib bei gleichzeitiger Anwendung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel).

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 Ezetimib zu Colestyramin könnte durch diese Interaktion vermindert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ezetimib/Rosuvastatin: Die gleichzeitige Anwendung von 10 mg Rosuvastatin und 10 mg Ezetimib führte zu einer 1,2-fachen Zunahme der AUC von Rosuvastatin bei hypercholesterinämischen Probanden (siehe Tabelle weiter unten). Eine pharmakodynamische Wechselwirkung hinsichtlich Nebenwirkungen zwischen Rosuvastatin und Ezetimib kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

*Ticagrelor kann die renale Ausscheidung von Rosuvastatin beeinflussen, wodurch sich das Risiko einer Rosuvastatin-Akkumulation erhöht. Obwohl der genaue Mechanismus nicht bekannt ist, führte die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Rosuvastatin in einigen Fällen zu einer Abnahme der Nierenfunktion, erhöhten CPK-Werten und Rhabdomyolyse.*

Andere Arzneimittel: Basierend auf Daten spezifischer Wechselwirkungsstudien sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Digoxin zu erwarten.

In klinischen Interaktionsstudien hatte Ezetimib bei gleichzeitiger Anwendung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dapson, Dextromethorphan, Digoxin, Glipizid, Tolbutamid oder Midazolam. Cimetidin hatte bei gleichzeitiger Anwendung mit Ezetimib keinen Einfluss auf dessen Bioverfügbarkeit.

Wechselwirkungen, die Dosisanpassungen von Rosuvastatin erfordern (siehe auch nachfolgende Tabelle)

Wenn es notwendig ist, Rosuvastatin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln anzuwenden, die bekanntermaßen die Exposition gegenüber Rosuvastatin erhöhen, ist die Dosis anzupassen. Beginnen Sie mit einer einmal täglichen 5-mg-Dosis Rosuvastatin, falls die erwartete Zunahme der Exposition (AUC) etwa 2-fach oder höher ist. Die maximale tägliche Dosis ist so anzupassen, dass die erwartete Rosuvastatin-Exposition eine tägliche Rosuvastatin-Dosis von 40 mg, die ohne interagierende Arzneimittel eingenommen wurde, voraussichtlich nicht übersteigt, beispielsweise eine Rosuvastatin-Dosis von 20 mg mit Gemfibrozil (1,9-fache

Zunahme) und eine Rosuvastatin-Dosis von 10 mg mit der Kombination Atazanavir/Ritonavir (3,1-fache Zunahme).

*Wirkung von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln auf die Rosuvastatin-Exposition (AUC; in absteigender Größe) aus veröffentlichten klinischen Studien*

<b>2-fache oder mehr als 2-fache Erhöhung der AUC von Rosuvastatin</b>		
<b>Dosierung des interagierenden Arzneimittels</b>	<b>Rosuvastatin-Dosierung</b>	<b>Veränderung der Rosuvastatin-AUC*</b>
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg – 100 mg – 100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) OD, 15 Tage	10 mg, Einzeldosis	7,4-fach ↑
Ciclosporin 75 mg BID bis 200 mg BID, 6 Monate	10 mg OD, 10 Tage	7,1-fach ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 Tage	5 mg, Einzeldosis	5,2-fach ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 Tage	5 mg, Einzeldosis	3,8-fach ↑
Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg OD, 8 Tage	10 mg, Einzeldosis	3,1-fach ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, Einzeldosis	2,7-fach ↑
Ombitasvir 25 mg/Paritaprevir 150 mg/Ritonavir 100 mg OD/ Dasabuvir 400 mg BID, 14 Tage	5 mg, Einzeldosis	2,6-fach ↑
Grazoprevir 200 mg/Elbasvir 50 mg OD, 11 Tage	10 mg, Einzeldosis	2,3-fach ↑
Glecaprevir 400 mg/Pibrentasvir 120 mg OD, 7 Tage	5 mg OD, 7 Tage	2,2-fach ↑
Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg BID, 17 Tage	20 mg OD, 7 Tage	2,1-fach ↑
Clopidogrel 300 mg zu Beginn, gefolgt von 75 mg nach 24 Stunden	20 mg, Einzeldosis	2-fach ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	1,9-fach ↑
<b>Weniger als 2-facher Anstieg der AUC von Rosuvastatin</b>		
<b>Dosierung des interagierenden Arzneimittels</b>	<b>Rosuvastatin-Dosierung</b>	<b>Veränderung der Rosuvastatin-AUC*</b>
Eltrombopag 75 mg OD, 5 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,6-fach ↑
Darunavir 600 mg/Ritonavir 100 mg BID, 7 Tage	10 mg OD, 7 Tage	1,5-fach ↑
Tipranavir 500 mg/Ritonavir 200 mg BID, 11 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,4-fach ↑
Dronedaron 400 mg BID	nicht verfügbar	1,4-fach ↑
Itraconazol 200 mg OD, 5 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,4-fach ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 Tage	10 mg OD, 14 Tage	1,2-fach ↑**
<b>Abnahme der AUC von Rosuvastatin</b>		
<b>Dosierung des interagierenden Arzneimittels</b>	<b>Rosuvastatin-Dosierung</b>	<b>Veränderung der Rosuvastatin-AUC*</b>
Erythromycin 500 mg QID, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 Tage	20 mg, Einzeldosis	47% ↓

\* Die als x-fache Veränderung angegebenen Daten stellen ein einfaches Verhältnis zwischen gleichzeitiger Gabe und Rosuvastatin allein dar. Die als % angegebenen Veränderungen stellen den Unterschied in % zu Rosuvastatin allein dar.

Eine Zunahme wird als „↑“, keine Veränderung als „↔“, Verringerung als „↓“ angezeigt

\*\* Es wurden mehrere Interaktionsstudien bei verschiedenen Rosuvastatin-Dosierungen durchgeführt. Die Tabelle zeigt das signifikanteste Verhältnis.

OD = einmal täglich; BID = zweimal täglich; TID = dreimal täglich; QID = viermal täglich

Die folgenden Arzneimittel/Kombinationen hatten, bei gleichzeitiger Verabreichung, keinen klinisch signifikanten Einfluss auf das AUC-Verhältnis von Rosuvastatin:

Aleglitazar 0,3 mg, 7 Tage; Fenofibrat 67 mg TID, 7 Tage; Fluconazol 200 mg OD, 11 Tage; Fosamprenavir 700 mg/Ritonavir 100 mg BID, 8 Tage; Ketoconazol 200 mg BID, 7 Tage; Rifampicin 450 mg OD, 7 Tage; Silymarin 140 mg TID, 5 Tage.

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Ezerosu ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter haben entsprechende kontrazeptive Maßnahmen anzuwenden.

#### Schwangerschaft

##### *Rosuvastatin*

Da Cholesterin und andere Produkte der Cholesterinbiosynthese notwendig für die Entwicklung des Fötus sind, ist das potentielle Risiko aufgrund der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase größer als die Vorteile einer Behandlung während der Schwangerschaft. In Tierstudien wurde die toxische Wirkung auf die Reproduktionstoxizität nur begrenzt nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Wenn eine Patientin während der Einnahme von Ezerosu schwanger wird, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.

##### *Ezetimib*

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

Tierstudien zur Monotherapie mit Ezetimib lassen keine direkt oder indirekt schädlichen Wirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

#### Stillzeit

##### *Rosuvastatin*

Rosuvastatin wird in die Muttermilch von Ratten ausgeschieden. Es liegen keine Daten vor, ob Rosuvastatin in die menschliche Muttermilch übertritt (siehe Abschnitt 4.3).

##### *Ezetimib*

Studien an Ratten haben gezeigt, dass Ezetimib in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob Ezetimib in die menschliche Muttermilch übertritt.

#### Fertilität

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zu den Auswirkungen von Ezetimib oder Rosuvastatin auf die menschliche Fertilität vor. Ezetimib hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten. Rosuvastatin zeigte bei höheren Dosierungen eine Hodentoxizität bei Affen und Hunden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Ezerosu hat keinen oder einen zu vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien zur Bestimmung der

Wirkung von Rosuvastatin und/oder Ezetimib auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch ist beim Lenken eines Fahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen zu beachten, dass Schwindel auftreten kann.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die mit Rosuvastatin beobachteten Nebenwirkungen sind gewöhnlich leicht und vorübergehend. In kontrollierten klinischen Studien brachen weniger als 4% der mit Rosuvastatin behandelten Patienten die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

In klinischen Studien bis zu 112 Wochen Dauer wurden 2.396 Patienten mit täglich 10 mg Ezetimib allein, 11.308 Patienten zusammen mit einem Statin und 185 Patienten 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 Ezetimib jener unter Placebo vergleichbar.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

<b>Systemorgan-klasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			Thrombozytopenie <sup>2</sup>		Thrombozytopenie <sup>5</sup>
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem <sup>2</sup>		Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Anaphylaxie und Angioödem) <sup>5</sup>
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	Diabetes melitus <sup>1,2</sup>				
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		verminderter Appetit <sup>3</sup>			
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>					Depression <sup>2,5</sup>
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen <sup>2,4</sup> , Schwindelgefühl <sup>2</sup>	Parästhesien <sup>4</sup>		Polyneuropathie <sup>2</sup> , Gedächtnisverlust <sup>2</sup>	Periphere Neuropathie <sup>2</sup> , Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und Alpträume) <sup>2</sup> , Schwindelgefühl <sup>5</sup> , Parästhesie <sup>5</sup> , Myasthenia gravis
<i>Augen-</i>					Okuläre

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<i>erkrankungen</i>					Myasthenie
<i>Gefäß- erkrankungen</i>		Flush <sup>3</sup> , Hypertonie <sup>3</sup>			
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Husten <sup>3</sup>			Husten <sup>2</sup> , Dyspnoe <sup>2,5</sup>
<i>Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts</i>	Verstopfung <sup>2</sup> , Übelkeit <sup>2</sup> , Abdominal- schmerzen <sup>2,3</sup> , Durchfall <sup>3</sup> , Flatulenz <sup>3</sup>	Dyspepsie <sup>3</sup> , gastroösopha- geale Reflux- erkrankung <sup>3</sup> , Übelkeit <sup>3</sup> , trockener Mund <sup>4</sup> , Gastritis	Pankreatitis <sup>2</sup>		Durchfall <sup>2</sup> , Pankreatitis <sup>5</sup> , Verstopfung <sup>5</sup>
<i>Leber- und Gallen- erkrankungen</i>			erhöhte hepatische Trans- aminasen <sup>2</sup>	Gelbsucht <sup>2</sup> , Hepatitis <sup>2</sup>	Hepatitis <sup>5</sup> , Cholelithiasis <sup>5</sup> , Cholezystitis <sup>5</sup>
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes</i>		Pruritus <sup>2,4</sup> , Hautaus- schlag <sup>2,4</sup> , Urtikaria <sup>2,4</sup>			Stevens- Johnson- Syndrom <sup>2</sup> , Erythema multiforme <sup>5</sup> Arzneimittelrea- ktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
<i>Skelett-muskulatur- , Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen</i>	Myalgie <sup>2,4</sup>	Arthralgie <sup>3</sup> , Muskel- krämpfe <sup>3</sup> , Nacken- schmerzen <sup>3</sup> , Rücken- schmerzen <sup>4</sup> , Muskel- schwäche <sup>4</sup> , Schmerzen in den Extremitäten <sup>4</sup>	Myopathie (einschließlich Myositis) <sup>2</sup> , Rhabdo- myolyse <sup>2</sup> , Lupus- ähnliches Syndrom <sup>2</sup> , Muskelriss <sup>2</sup>	Arthralgie <sup>2</sup>	immun- vermittelte nekrotisierende Myopathie <sup>2</sup> , Sehnen- erkrankungen manchmal durch Riss erschwert <sup>2</sup> , Arthralgie <sup>5</sup> , Myalgie <sup>5</sup> , Myopathie/ Rhabdomyo- lyse <sup>5</sup> (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>				Hämaturie <sup>2</sup>	
<i>Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse</i>				Gynäkomastie <sup>2</sup>	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort</i>	Asthenie <sup>2</sup> , Fatigue <sup>3</sup>	Schmerzen im Brustkorb <sup>3</sup> , Schmerzen <sup>3</sup> , Asthenie <sup>4</sup> , peripheres Ödem <sup>4</sup>			Ödem <sup>2</sup> , Asthenie <sup>5</sup>

Systemorgan- klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Untersuchungen</i>	Erhöhungen von ALT und/oder AST <sup>4</sup>	CPK-Erhöhungen im Blut <sup>3</sup> , Erhöhungen der Gamma-glytamyl-transferase <sup>3</sup> , anomale Leberfunktions-werte <sup>3</sup>			

<sup>1</sup> Die Häufigkeit hängt von der Anwesenheit oder Abwesenheit von Risikofaktoren ab (Nüchternblutglucose  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyceride, Vorgeschichte von Hypertonie) – für Rosuvastatin.

<sup>2</sup> Nebenwirkungsprofil für Rosuvastatin basierend auf Daten aus klinischen Studien und umfassender Post-Marketing-Erfahrung.

<sup>3</sup> Ezetimib in Monotherapie. Nebenwirkungen wurden bei mit Ezetimib behandelten Patienten (n = 2.396) und bei einer größeren Inzidenz als Placebo (n = 1.159) beobachtet.

<sup>4</sup> Ezetimib bei gleichzeitiger Gabe mit einem Statin. Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die Ezetimib gemeinsam mit einem Statin einnahmen (n = 11.308) und bei einer größeren Inzidenz als mit allein eingenommenem Statin (n = 9.361).

<sup>5</sup> Zusätzliche Nebenwirkungen von Ezetimib, die in der Post-Marketing-Erfahrung berichtet wurden (mit oder ohne Statin). Da diese Nebenwirkungen aus spontanen Berichten stammen, ist ihre tatsächliche Häufigkeit nicht bekannt und kann nicht abgeschätzt werden.

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern neigt die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen dazu dosisabhängig zu sein.

**Wirkungen auf die Nieren:** Mit Teststreifen diagnostizierte Proteinurie meist tubulärer Genese wurde bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, beobachtet. Abweichungen des Hämoproteins von 0 oder Spuren auf ++ oder mehr wurden während der Behandlung mit 10 und 20 mg bei weniger als 1% der Patienten und bei ungefähr 3% der Patienten, die mit 40 mg behandelt wurden, gesehen. Eine geringe Zunahme der Abweichung von 0 oder Spuren auf + wurde bei der 20-mg-Dosis beobachtet. In den meisten Fällen vermindert sich die Proteinurie oder verschwindet spontan bei Fortsetzung der Therapie.

Eine Überprüfung von Daten aus klinischen Studien und Post-Marketing-Erfahrung hat bisher keinen kausalen Zusammenhang zwischen Proteinurie und akuter oder progressiver Nierenerkrankung identifiziert.

Hämaturie wurde bei mit Rosuvastatin behandelten Patienten beobachtet, und klinische Studiendaten zeigen, dass das Auftreten gering ist.

**Wirkungen auf die Skelettmuskulatur:** Bei mit Rosuvastatin behandelten Patienten wurde über Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur, z.B. Myalgie, Myopathie (einschließlich Myositis) und selten Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen, bei allen Dosierungen und besonders bei Dosierungen  $> 20$  mg berichtet.

Ein dosisabhängiger Anstieg der CK-Spiegel wurde bei Patienten, die Rosuvastatin einnahmen, beobachtet. Wenn die CK-Spiegel erhöht sind ( $> 5$  x ULN), muss die Behandlung abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

**Wirkungen auf die Leber:** Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern wurde ein dosisabhängiger Anstieg der Serum-Transaminasen bei einer kleinen Patientengruppe, die mit Rosuvastatin behandelt wurde, beobachtet. Diese Veränderungen waren in den meisten Fällen geringfügig, asymptomatisch und vorübergehend.

*Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden bei einigen Statinen berichtet:*

- Sexuelle Dysfunktion
- Ausnahmefälle von interstitieller Lungenerkrankung, besonders bei Langzeitbehandlung (siehe Abschnitt 4.4)

Rhabdomyolyse, schwerwiegende renale Ereignisse und schwerwiegende hepatische Ereignisse (hauptsächlich erhöhte hepatische Transaminasen) werden bei Rosuvastatin-Dosen von 40 mg häufiger berichtet.

Laborwerte: In kontrollierten klinischen Monotherapie-Studien war die Inzidenz klinisch bedeutender Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT und/oder AST  $\geq$  dem 3-Fachen des oberen Normwertes in Folge) unter Ezetimib (0,5%) und Placebo (0,3%) ähnlich. In Koadministrationsstudien betrug diese Inzidenz 1,3% bei Patienten, die Ezetimib 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 ( $\geq$  dem 10-Fachen des oberen Normwertes) bei 4 von 1.674 Patienten (0,2%) unter Ezetimib allein im Vergleich zu 1 von 786 Patienten (0,1%) unter Placebo sowie bei 1 von 917 Patienten (0,1%) unter Ezetimib mit einem Statin im Vergleich zu 4 von 929 Patienten (0,4%) unter einem Statin allein berichtet. Ezetimib wurde nicht mit einem gegenüber dem jeweiligen Kontrollarm (Placebo oder Statin allein) erhöhten Auftreten einer Myopathie oder Rhabdomyolyse assoziiert (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezerosu bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Rosuvastatin*

In einer klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen, die Rosuvastatin über einen Zeitraum von 52 Wochen erhielten, wurden Kreatinkinase-Erhöhungen von  $> 10 \times$  ULN und Muskelsymptome nach Leibesübungen oder gesteigerter körperlicher Aktivität häufiger beobachtet als bei Erwachsenen. Ansonsten war das Sicherheitsprofil von Rosuvastatin bei Kindern und Jugendlichen ähnlich verglichen mit Erwachsenen.

#### *Ezetimib*

In einer Studie mit pädiatrischen Patienten (6 bis 10 Jahre) mit heterozygoter familiärer oder nicht familiärer Hypercholesterinämie (n = 138) wurden Erhöhungen von ALT und/oder AST ( $\geq$  dem 3-Fachen des oberen Normwertes in Folge) bei 1,1% (1 Patient) der Patienten unter Ezetimib beobachtet, im Vergleich zu 0% in der Placebo-Gruppe. Es wurden keine Erhöhungen von CPK ( $\geq$  dem 10-Fachen des oberen Normwertes) beobachtet. Es wurden keine Fälle von Myopathie berichtet.

In einer anderen Studie mit heranwachsenden Patienten (10 bis 17 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n = 248) wurden Erhöhungen von ALT und/oder AST ( $\geq$  dem 3-Fachen 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 ( $\geq$  dem 10-Fachen des oberen Normwertes) lagen diese Werte bei 2% (2 Patienten) bzw. bei 0%. Es wurden keine Fälle von Myopathie berichtet. Diese Studien waren zum Vergleich von seltenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht geeignet.

#### 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

#### **4.9 Überdosierung**

Bei Überdosierung ist der Patient symptomatisch zu behandeln und sind erforderliche unterstützende Maßnahmen in die Wege zu leiten.

##### *Ezetimib*

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 Ezetimib wurden berichtet; meistens traten keine Nebenwirkungen auf. Die berichteten Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend.

##### *Rosuvastatin*

Leberfunktion und CPK-Werte sind zu überprüfen. Eine Hämodialyse ist wahrscheinlich nicht von Nutzen.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; Rosuvastatin und Ezetimib  
ATC-Code: C10BA06

##### Wirkmechanismus

Ezerosu enthält Ezetimib und Rosuvastatin, zwei lipidsenkende Komponenten mit komplementärem Wirkmechanismus. Ezerosu senkt erhöhtes Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B (Apo B), Tryglyceride (TG) und non-HDL-Cholesterin und erhöht HDL-Cholesterin durch duale Hemmung der Cholesterin-Absorption und -Synthese.

##### *Rosuvastatin*

##### Wirkmechanismus

Rosuvastatin ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbestimmend die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A zu Mevalonat, einer Vorstufe von Cholesterin. Der primäre Wirkort von Rosuvastatin ist die Leber, das Zielorgan für die Cholesterinsenkung.

Rosuvastatin erhöht die Anzahl der hepatischen LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche, wodurch es die Aufnahme und den Abbau von LDL beschleunigt, und es hemmt die Synthese von VLDL in der Leber. Dadurch wird die Gesamtzahl von VLDL- und LDL-Partikeln reduziert.

##### Pharmakodynamische Wirkungen

Rosuvastatin senkt erhöhtes LDL-Cholesterin-, Gesamtcholesterin und Triglyceride und erhöht HDL-Cholesterin. Außerdem senkt es Apo B, non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG und

erhöht Apo A-I (siehe Tabelle 1). Rosuvastatin senkt auch das Verhältnis von LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C und non-HDL-C/HDL-C sowie Apo B/Apo A-I.

*Ansprechen auf die Behandlung von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie  
(Typ IIa und IIb)  
(angepasste mittlere Veränderung vom Ausgangswert in Prozent)*

Dosis	N	LDL-C	Gesamt-C	HDL-C	TG	non-HDL-C	Apo B	Apo A-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Eine therapeutische Wirkung wird innerhalb 1 Woche nach Beginn der Therapie erzielt, und 90% des maximalen Ansprechens wird in 2 Wochen erreicht. Ein maximales Ansprechen wird gewöhnlich in 4 Wochen erreicht und bleibt danach erhalten.

*Ezetimib*

Wirkmechanismus

Ezetimib gehört einer neuartigen Klasse von lipidsenkenden Stoffen an, die selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmen. Ezetimib ist nach oraler Einnahme wirksam; seine Wirkungsweise unterscheidet sich von der anderer Klassen cholesterinsenkender Stoffe (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 Ezetimib 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 [<sup>14</sup>C]-Cholesterin ohne Wirkung auf die Resorption von Triglyceriden, 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 Anwendung von Ezetimib zusammen mit einem Statin reduziert wirksam das kardiovaskuläre Risiko in Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte.

*Gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Ezetimib*

Klinische Wirksamkeit

Eine 6-wöchige, randomisierte, doppelblinde, klinische Parallelgruppenstudie beurteilte die Sicherheit und Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Ezetimib (10 mg) zu einer stabilen

Rosuvastatin-Behandlung verglichen mit der Auftitrierung von Rosuvastatin von 5 auf 10 mg oder von 10 auf 20 mg (n = 440). Die gepoolten Daten zeigten, dass die zusätzliche Gabe von Ezetimib zu stabilem Rosuvastatin 5 mg oder 10 mg das LDL-Cholesterin um 21% reduzierte. Im Gegensatz dazu reduzierte eine Verdoppelung der Rosuvastatin-Dosis auf 10 mg oder 20 mg das LDL-Cholesterin um 5,7% (Unterschied zwischen den Gruppen von 15,2%, p < 0,001). Einzeln betrachtet reduzierte Ezetimib plus Rosuvastatin 5 mg das LDL-Cholesterin mehr als Rosuvastatin 10 mg (12,3% Unterschied, p < 0,001), und Ezetimib plus Rosuvastatin 10 mg reduzierte LDL-Cholesterin mehr als Rosuvastatin 20 mg (17,5% Unterschied, p < 0,001).

Eine 6-wöchige, randomisierte Studie wurde konzipiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Rosuvastatin 40 mg allein oder in Kombination mit Ezetimib 10 mg bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine koronare Herzerkrankung zu untersuchen (n = 469). Signifikant mehr Patienten unter Rosuvastatin/Ezetimib als unter Rosuvastatin allein erreichten ihren ATP-III-LDL-Cholesterin-Zielwert (< 100 mg/dl, 94,0% vs. 79,1%, p < 0,001). Rosuvastatin 40 mg war wirksam bei der Verbesserung des atherogenen Lipidprofils in dieser Hochrisiko-Population.

Eine randomisierte offene, 12-wöchige Studie untersuchte das Ausmaß der LDL-Verringerung in jedem Behandlungsarm (Rosuvastatin 10 mg/Ezetimib 10 mg, Rosuvastatin 20 mg/Ezetimib 10 mg, Simvastatin 40 mg/Ezetimib 10 mg, Simvastatin 80 mg/Ezetimib 10 mg). Die Verringerung von der Baseline mit den niedrig dosierten Rosuvastatin-Kombinationen betrug 59,7%, was den niedrig dosierten Simvastatin-Kombinationen signifikant überlegen war (55,2%; p < 0,05). Die Behandlung mit der hoch dosierten Rosuvastatin-Kombination verringerte das LDL-Cholesterin um 63,5% verglichen mit einer Verringerung um 57,4% mit der hoch dosierten Simvastatin-Kombination (p < 0,001).

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Rosuvastatin/Ezetimib enthält, eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von erhöhtem Cholesterin gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### *Kombinationsbehandlung von Rosuvastatin und Ezetimib*

Die gleichzeitige Anwendung von 10 mg Rosuvastatin und 10 mg Ezetimib führte zu einer 1,2-fachen Zunahme der AUC von Rosuvastatin bei hypercholesterinämischen Probanden. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung hinsichtlich Nebenwirkungen zwischen Rosuvastatin und Ezetimib kann nicht ausgeschlossen werden.

#### *Rosuvastatin*

Resorption: Maximale Rosuvastatin-Plasmaspiegel werden ungefähr 5 Stunden nach der oralen Gabe erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 20%.

Verteilung: Rosuvastatin wird Großteils von der Leber aufgenommen, dem primären Ort der Cholesterinsynthese und LDL-C-Clearance. Das Verteilungsvolumen von Rosuvastatin beträgt ca. 134 l. Ungefähr 90% von Rosuvastatin wird an Plasmaproteine, vor allem an Albumin, gebunden.

Biotransformation: Rosuvastatin unterliegt einem begrenzten Metabolismus (ca. 10%), *In-vitro*-Metabolisierungsstudien mit menschlichen Leberzellen zeigen, dass Rosuvastatin ein schwaches Substrat für einen auf Cytochrom P450 basierenden Metabolismus ist. CYP2C9 war das hauptsächlich beteiligte Isoenzym, 2C19, 3A4 und 2D6 waren in geringerem Ausmaß beteiligt. Die identifizierten Hauptmetaboliten sind N-Desmethyl- und Laktometaboliten. Der N-Desmethylmetabolit ist etwa 50% weniger wirksam als Rosuvastatin, während die

Laktonform als klinisch unwirksam angesehen wird. Mehr als 90% der zirkulierenden HMG-CoA-Reduktasehemmer-Aktivität wird Rosuvastatin zugeschrieben.

Elimination: Annähernd 90% der Rosuvastatin-Dosis wird unverändert im Stuhl ausgeschieden (bestehend aus resorbiertem und nicht resorbiertem aktivem Wirkstoff), und der Rest wird über den Harn eliminiert. Ca. 5% werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 19 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit nimmt bei höheren Dosen nicht zu. Die geometrische durchschnittliche Plasma-Clearance beträgt ca. 50 l/Stunde (Abweichungskoeffizient 21,7%).

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern ist bei der Aufnahme von Rosuvastatin durch die Leber der Membrantransporter OATP-C beteiligt. Dieser Transporter ist bei der Ausscheidung von Rosuvastatin über die Leber wichtig.

Linearität: Die systemische Exposition von Rosuvastatin erhöht sich im Verhältnis zur Dosis. Es gibt keine Änderungen der pharmakokinetischen Parameter nach täglichen Mehrfach-Dosen.

### Spezielle Patientengruppen

Alter und Geschlecht: Es wurde keine klinisch relevante Auswirkung von Alter oder Geschlecht auf die Pharmakokinetik von Rosuvastatin bei Erwachsenen festgestellt. Die Pharmakokinetik von Rosuvastatin war bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie vergleichbar mit der von erwachsenen gesunden Probanden (siehe „Kinder und Jugendliche“ weiter unten).

Rasse: Pharmakokinetische Studien zeigten bei Asiaten (Japaner, Chinesen, Filipino, Vietnamesen und Koreaner) eine etwa 2-fache Erhöhung der mittleren AUC und  $C_{max}$  verglichen mit Kaukasiern, Inder zeigten eine ungefähr 1,3-fache Erhöhung der mittleren AUC und  $C_{max}$ .

Eine pharmakokinetische Analyse zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Gruppen mit kaukasischem und schwarzem Ursprung.

Niereninsuffizienz: In einer Studie mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unterschiedlichen Schweregrades hatte eine leichte bis mäßige Nierenerkrankung keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Rosuvastatin oder des N-Desmethylmetaboliten. Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung ( $CrCl < 30\text{ml/min}$ ) zeigten eine 3-fache Zunahme der Plasmakonzentration und eine 9-fache Erhöhung der N-Desmethylmetabolit-Konzentration im Vergleich zu gesunden Probanden.

Steady-State-Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin bei Patienten unter Hämodialyse waren ca. 50% höher als im Vergleich zu gesunden Probanden.

Leberinsuffizienz: In einer Studie mit Patienten unterschiedlicher Schweregrade von Leberfunktionsstörungen gab es keine Hinweise auf eine erhöhte Rosuvastatin-Belastung bei Patienten mit Child-Pugh-Scores von 7 oder darunter. Jedoch zeigten zwei Patienten (Child-Pugh-Scores von 8 und 9) eine Erhöhung der systemischen Exposition um mindestens das 2-Fache im Vergleich zu Patienten mit niedrigeren Child-Pugh-Scores.

Es gibt keine Erfahrung bei Patienten mit Child-Pugh-Scores über 9.

Genetische Polymorphismen: Die Verfügbarkeit von HMG-CoA-Reduktasehemmern wie Rosuvastatin hängt von den Transportproteinen OATP1B1 und BCRP ab. Bei Patienten mit genetischen Polymorphismen des SLCO1B1-Gens (OATP1B1) und/oder des ABCG2-Gens (BCRP) besteht das Risiko einer erhöhten Rosuvastatin-Exposition. Die individuellen Polymorphismen von SLCO1B1 c.521CC und ABCG2 c.421AA sind mit einer höheren Rosuvastatin-Exposition (AUC) assoziiert verglichen mit den Genotypen SLCO1B1 c.521TT oder ABCG2 c.421CC. Diese spezifische Genotypisierung wurde in der klinischen Praxis nicht

erwiesen, aber für Patienten, die bekanntermaßen diese Arten von Polymorphismen haben, wird eine niedrigere tägliche Dosis von Ezerosu empfohlen.

**Kinder und Jugendliche:** Zwei pharmakokinetische Studien mit Rosuvastatin (als Tablette) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10-17 oder 6-17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (insgesamt 214 Patienten) zeigten, dass die Exposition von pädiatrischen Patienten mit der Exposition Erwachsener vergleichbar oder niedriger ist. Die Rosuvastatin-Exposition war hinsichtlich der Dosis und der Zeit über einen Zeitraum von 2 Jahren vorhersehbar.

### ***Ezetimib***

**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. Ezetimib kann mit oder ohne Nahrung 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 Dosis von 20 mg [ $^{14}C$ ]-Ezetimib an Probanden machte das Gesamt-Ezetimib ca. 93% der gesamten Radioaktivität im Plasma aus. 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**

**Alter und Geschlecht:** Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei älteren Patienten (ab  $\geq 65$  Jahre) etwa doppelt so hoch wie bei jüngeren Patienten (18-45 Jahre). Die Senkung des LDL-Cholesterinwerts und das Sicherheitsprofil sind jedoch bei älteren und jüngeren mit Ezetimib behandelten Probanden vergleichbar. Deshalb ist keine Dosisanpassung für ältere Patienten erforderlich.

Die Plasmakonzentrationen für Gesamt-Ezetimib sind bei Frauen etwas höher (etwa 20%) als bei Männern. Die LDL-C-Reduktion und das Sicherheitsprofil sind zwischen mit Ezetimib behandelten Männern und Frauen vergleichbar. Daher ist keine Dosisanpassung aufgrund des Geschlechts notwendig.

**Niereninsuffizienz:** Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ( $n = 8$ ; mittlere Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  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 12-fach höhere Exposition mit Gesamt-Ezetimib.

**Leberinsuffizienz:** Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (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 Leberinsuffizienz (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 leichter Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da die Folgen einer erhöhten Exposition mit Gesamt-Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score > 9) nicht bekannt sind, wird Ezerosu für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

**Kinder und Jugendliche:** Die Pharmakokinetik von Ezetimib ist bei Kindern im Alter von  $\geq 6$  Jahren und Erwachsenen ähnlich. Es sind keine pharmakokinetischen Daten in der pädiatrischen Population im Alter von < 6 Jahren verfügbar. Zur klinischen Erfahrung bei Kindern und Jugendlichen gehören Patienten mit HoFH, HeFH oder Sitosterolämie.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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; dies 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. 20-facher AUC-Level für Statine und 500- bis 2.000-facher 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.

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.

#### ***Rosuvastatin***

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Spezifische Tests für die Wirkungen auf hERG wurden nicht evaluiert. Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien nicht festgestellt, waren aber bei Tieren bei Expositionsspiegeln, die ähnlich den Spiegeln bei klinischer Exposition waren, zu beobachten: In Toxizitätsstudien mit Mehrfachdosen wurden histopathologische Leberveränderungen, die wahrscheinlich auf die pharmakologische Wirkung von Rosuvastatin zurückzuführen sind, bei Mäusen, Ratten, in geringerem Maße mit Wirkungen in der Gallenblase bei Hunden, nicht aber bei Affen beobachtet. Des Weiteren wurde bei höheren Dosierungen eine Hodentoxizität bei Affen und Hunden beobachtet. Bei der Ratte zeigte sich eine Reproduktionstoxizität in Form von verminderter Geburtenanzahl, Geburtsgewicht und Überlebensrate der Nachkommen. Diese Ergebnisse wurden bei für die Muttertiere toxischen Dosen bei systemischer Exposition, die um ein Vielfaches höher als der therapeutische Expositionslevel waren, beobachtet.

#### ***Ezetimib***

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

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 Koadministration von Ezetimib mit Lovastatin führte zu embryoletalen Effekten.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat  
Croscarmellose-Natrium (E 468)  
Povidon  
Natriumlaurylsulfat (E 487)  
Mikrokristalline Cellulose 102  
Hypromellose 2910 (E 464)  
Kolloidales Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (E 470)

#### Filmüberzug

*Ezerosu 10 mg/5 mg – Opadry Gelb 02F220026 bestehend aus:*

Hypromellose 2910 (E 464)  
Macrogol 4000 (E 1521)  
Titandioxid (E 171)  
Eisenoxid gelb (E 172)  
Talkum (E 553b)  
Eisenoxid rot (E 172)

*Ezerosu 10 mg/10 mg – Opadry Beige 02F270003 bestehend aus:*

Hypromellose 2910 (E 464)  
Titandioxid (E 171)  
Eisenoxid gelb (E 172)  
Macrogol 4000 (E 1521)  
Talkum (E 553b)

*Ezerosu 10 mg/20 mg – VIVACOAT PC-2P-308 bestehend aus:*

Hypromellose 6 (E 464)  
Titandioxid (E 171)  
Talkum (E 553b)  
Macrogol 4000 (E 1521)  
Eisenoxid gelb (E 172)

*Ezerosu 10 mg/40 mg – Opadry Weiß OY-L-28900 bestehend aus:*

Lactose-Monohydrat  
Hypromellose 2910 (E 464)  
Titandioxid (E 171)

Macrogol 4000 (E 1521)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

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

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

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

OPA/Al/PVC/Al-Blisterpackungen in Umkartons.

Packungen mit 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Ezerosu 10 mg/5 mg-Filmtabletten: 139051

Ezerosu 10 mg/10 mg-Filmtabletten: 139052

Ezerosu 10 mg/20 mg-Filmtabletten: 139053

Ezerosu 10 mg/40 mg-Filmtabletten: 139054

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. August 2019

## **10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2023

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.