

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm 10 mg/10 mg Tabletten
Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm 20 mg/10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm 10 mg/10 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 10 mg Rosuvastatin als (Calciumsalz) und 10 mg Ezetimib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 238,69 mg Lactose-Monohydrat und 0,243 mg Natrium

Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm 20 mg/10 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 20 mg Rosuvastatin als (Calciumsalz) und 10 mg Ezetimib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 228,29 mg Lactose-Monohydrat und 0,243 mg Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm 10 mg/10 mg Tabletten

Weiß bis gebrochen weiß, ovale, bikonvexe Tabletten ohne Filmüberzug, mit Prägung „E1“ auf der einen und „1“ auf der anderen Seite. Die Tablettenmaße betragen 15 mm x 7 mm.

Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm 20 mg/10 mg Tabletten

Weiß bis gebrochen weiß, runde, bikonvexe Tabletten ohne Filmüberzug. Der Tablettendurchmesser beträgt 11 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Primäre Hypercholesterinämie

Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm 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

Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm wird angewendet, um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse als Substitutionstherapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und einer Vorgeschichte mit akutem Koronarsyndrom (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

Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm ist bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Hypercholesterinämie mit separat verabreichten Monokomponenten-Präparaten in der gleichen Dosierung wie der empfohlenen Kombination ausreichend kontrolliert wird.

Der Patient muss eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten und diese Diät während der Behandlung mit Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm Tabletten fortsetzen.

Die empfohlene Tagesdosis ist eine Tablette der jeweiligen Stärke mit oder ohne Nahrungsaufnahme. Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm ist nicht für die Ersttherapie geeignet. Ein Behandlungsbeginn oder eine Dosisanpassung darf, falls erforderlich, nur mit den Monokomponenten durchgeführt werden, und nachdem die entsprechenden Dosen eingestellt wurden, kann auf die feste Dosiskombination der entsprechenden Stärke umgestellt werden. Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm 10 mg/10 mg und 20 mg/10 mg Tabletten sind nicht geeignet für die Behandlung von Patienten, die Rosuvastatin in einer Dosis von 40 mg benötigen.

Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm ist entweder ≥ 2 Stunden vor oder ≥ 4 Stunden nach Verabreichung eines Gallensäurebinders einzunehmen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde noch nicht belegt. Derzeit verfügbare Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Eine Dosisempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Eine Anfangsdosis von 5 mg Rosuvastatin wird für Patienten > 70 Jahre empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Kombination ist nicht für die Ersttherapie geeignet. Ein Behandlungsbeginn oder eine Dosisanpassung darf, falls erforderlich, nur mit den Monokomponenten durchgeführt werden, und nachdem die entsprechenden Dosen eingestellt wurden, kann auf die feste Dosiskombination der geeigneten Stärke umgestellt werden.

Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Creatinin Clearance <60 ml/min) ist 5 mg Rosuvastatin. Die Fixkombination ist nicht für die Ersttherapie geeignet. Monokomponenten-Präparate müssen verwendet werden, um die Behandlung zu beginnen oder die Dosis zu verändern. Die Anwendung von Rosuvastatin ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung für alle Stärken kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Scores von 5 bis 6) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Behandlung mit Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm ist bei Patienten mit mäßiger (Child-Pugh-Scores von 7 bis 9) oder schwerer (Child-Pugh-Scores >9) Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2.). Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.3).

Ethnische Unterschiede

Erhöhte systemische Exposition von Rosuvastatin wurde bei asiatischen Patienten beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit asiatischer Abstammung ist 5 mg Rosuvastatin. Die Fixkombination ist nicht für die Ersttherapie geeignet. Monokomponenten-Präparate müssen verwendet werden, um die Behandlung zu beginnen oder die Dosis zu verändern.

Genetische Polymorphismen

Es sind spezifische genetische Polymorphismen bekannt, welche zu einer erhöhten Rosuvastatin-Exposition führen können (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten, bei denen solch ein spezifischer Polymorphismus bekannt ist, wird eine geringere tägliche Dosis von Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm empfohlen.

Dosierung bei Patienten mit Prädisposition für Myopathie

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie ist 5 mg Rosuvastatin (siehe Abschnitt 4.4). Die Fixkombination ist nicht für die Ersttherapie geeignet. Monokomponenten-Präparate müssen verwendet werden, um die Behandlung zu beginnen oder die Dosis zu verändern.

Begleittherapie

Rosuvastatin ist ein Substrat verschiedener Transporterproteine (z.B. OATP1B1 und BCRP). Das Risiko einer Myopathie (inklusive Rhabdomyolyse) erhöht sich, wenn Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm Tabletten zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden, welche aufgrund einer Interaktion mit diesen Transporterproteinen zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Rosuvastatin führen (z.B. Ciclosporin und bestimmte Protease-Hemmer, wie die Kombinationen von Ritonavir und Atazanavir, Lopinavir und/oder Tipranavir) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Wenn möglich, sind andere Arzneimittel in Betracht zu ziehen und falls notwendig eine temporäre Unterbrechung der Therapie mit Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm Tabletten. In Situationen in welchen eine Begleittherapie dieser Arzneimittel mit Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm Tabletten unvermeidbar ist, muss eine Nutzen-Risiko - Abschätzung, sowie eine Anpassung der Rosuvastatin-Dosierung erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm Tabletten sind einmal täglich immer zur gleichen Tageszeit mit oder ohne Nahrung einzunehmen.

Die Tablette wird unzerkaut mit einem Schluck Wasser geschluckt.

4.3 Gegenanzeigen

Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm Tabletten sind kontraindiziert:

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe (Rosuvastatin, Ezetimib) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasekonzentration auf mehr als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs (ULN).
- während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden.
- bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance <30 ml/min).
- bei Patienten mit Myopathie.
- bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten (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 Dosen und besonders bei Dosen >20 mg berichtet.

Nach Markteinführung von Ezetimib wurde über Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Über eine Rhabdomyolyse wurde jedoch auch sehr selten während einer Monotherapie mit Ezetimib sowie sehr selten nach Gabe von Ezetimib zusätzlich zu Arzneimitteln berichtet, von denen ein Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Rhabdomyolyse bekannt ist. Bei Verdacht auf eine

Myopathie aufgrund muskulärer Symptome oder bei Bestätigung durch entsprechende Creatinkinase-Werte sind Ezetimib, Statine und Arzneimittel von denen ein Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Rhabdomyolyse bekannt ist, die der Patient gleichzeitig einnimmt, sofort abzusetzen. Alle Patienten, die mit einer entsprechenden Therapie beginnen, sind darüber zu informieren, dass sie unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitteilen müssen (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). Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

Messung der Creatinkinase

Creatinkinase (CK) darf 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 ($>5 \times \text{ULN}$), muss innerhalb von 5 bis 7 Tagen eine Messung zur Bestätigung der Ergebnisse durchgeführt werden. Wenn der Wiederholungstest CK-Ausgangswerte $>5 \times \text{ULN}$ bestätigt, darf die Behandlung nicht begonnen werden.

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 sollten Patienten über die Anzeichen und Symptome von schweren Hautreaktionen aufgeklärt und engmaschig überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktion hindeuten, sollte Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient unter der Anwendung von Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Vor der Behandlung

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer darf Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm nur mit Vorsicht bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse verschrieben werden. Solche Faktoren beinhalten:

- Nierenfunktionsstörung
- Hypothyreose
- erbliche Muskelstörungen in der persönlichen oder familiären Anamnese
- bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität
- Alkoholmissbrauch
- Alter >70 Jahre
- Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können (siehe Abschnitt 5.2)
- gleichzeitige Anwendung von Fibraten.

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

Während der Behandlung

Patienten müssen angewiesen werden, unerklärlichen Muskelschmerz, Schwäche oder Krämpfe unverzüglich zu melden, insbesondere, wenn sie mit Unwohlsein oder Fieber verbunden sind. Die CK-Spiegel müssen bei diesen Patienten gemessen werden. Die Therapie muss abgebrochen werden, wenn die CK-Spiegel deutlich erhöht ($>5 \times \text{ULN}$) oder wenn die muskulären Symptome schwer sind und

täglich Beschwerden verursachen (selbst, wenn die CK-Werte $\leq 5 \times \text{ULN}$ sind). Routinemäßige Kontrolle von CK-Werten bei asymptomatischen Patienten ist nicht erforderlich.

Es gab sehr selten Berichte von einer immunvermittelten, nekrotisierenden Myopathie (IMNM) während der Behandlung oder nach Absetzen von Statinen, inklusive Rosuvastatin. IMNM ist klinisch charakterisiert durch eine proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum Kreatin-Kinase Werte, welche auch nach Absetzen der Statin-Behandlung anhalten.

In klinischen Studien zeigte die Behandlung mit Rosuvastatin und einer Zusatztherapie an der geringen Zahl von Patienten 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 andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer zusammen mit Fibrinsäurederivaten einschließlich Gemfibrozil, Ciclosporin, Nicotinsäure, Antimycotika vom Azol-Typ, Protease-Hemmern und Makrolidantibiotika erhielten. Gemfibrozil erhöht das Risiko einer Myopathie, wenn es gemeinsam mit bestimmten HMG-CoA-Reduktase-Hemmern gegeben wird. Daher wird die Kombination von Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm und Gemfibrozil nicht empfohlen. Der Vorteil von weiteren Änderungen der Lipidspiegel durch gemeinsame Gabe von Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm und Fibraten oder Niacin muss sorgfältig gegen das potentielle Risiko solcher Kombinationen abgewogen werden.

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

Wirkungen auf die Leber

In kontrollierten Studien wurden bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit einem Statin erhielten, in der Folge Erhöhungen der Transaminasenspiegel (≥ 3 -facher oberer Grenzwert des Normbereichs [ULN]) beobachtet.

Es wird empfohlen, drei Monate nach Behandlungsbeginn mit Rosuvastatin Leberfunktionstests durchzuführen. Rosuvastatin muss abgesetzt oder die Dosis reduziert werden, wenn die Serum-Transaminasenkonzentration höher als auf das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs ansteigt. Bei Patienten mit sekundärer Hypercholesterinämie, die durch Hypothyreose oder nephrotisches Syndrom hervorgerufen wird, muss die zugrundeliegende Erkrankung behandelt werden, bevor eine Therapie mit Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm Tabletten begonnen wird.

Da die Wirkung einer erhöhten Ezetimib-Exposition bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht bekannt ist, werden Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm Tabletten für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

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, die 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).

Fusidinsäure

Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm Tabletten dürfen nicht zusammen mit systemischen Formulierungen von Fusidinsäure oder innerhalb von sieben Tagen nach Abbruch der Behandlung mit Fusidinsäure gegeben werden. Wird die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als notwendig erachtet, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Es gab Berichte über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten, die Fusidinsäure und Statine in Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Dem Patienten ist anzuraten, sich umgehend medizinische Hilfe zu suchen, wenn sie irgendwelche Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.

Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure fortgesetzt werden.

In Ausnahmefällen, in denen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig ist, z. B. zur Behandlung von schweren Infektionen, darf eine gemeinsame Gabe von Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm Tabletten und Fusidinsäure nur im Einzelfall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Ethnische Unterschiede

Pharmakokinetische Studien zu Rosuvastatin zeigen eine erhöhte Exposition bei asiatischen Patienten im Vergleich zu Kaukasiern (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Protease-Hemmer

Bei Patienten zeigte sich bei einer gleichzeitigen Einnahme von Rosuvastatin mit verschiedenen Protease-Hemmern in Kombination mit Ritonavir eine erhöhte systemische Exposition von Rosuvastatin. Hierbei müssen sowohl der Nutzen durch den lipidsenkenden Effekt von Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm bei HIV-Patienten unter Therapie mit Protease-Hemmern, als auch das Potential für erhöhte Rosuvastatin Plasmakonzentration während des Startes und der Titrationsphase einer Rosuvastatin-Therapie, bei Patienten unter einer laufenden Behandlung mit Protease-Hemmern, sorgfältig abgewogen werden. Die gleichzeitige Einnahme mit bestimmten Protease-Hemmern wird nicht empfohlen, außer die Dosierung von Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm wird entsprechend angepasst. (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Interstitielle Lungenerkrankung

In Ausnahmefällen wurde vom Auftreten einer interstitiellen Lungenerkrankung bei einigen Statinen, vor allem im Zuge einer Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.8), berichtet. Erkennbare Anzeichen können Dyspnoe, trockener Husten und eine allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustandes (Ermüdung, Gewichtsverlust und Fieber) beinhalten. Wenn der Verdacht besteht, dass ein Patient eine interstitielle Lungenerkrankung entwickelt hat, muss die Behandlung mit dem Statin beendet werden.

Diabetes Mellitus

Es liegen einige Hinweise vor, dass die Substanzklasse der Statine den Blutzucker anheben und bei einigen Patienten, die ein hohes Risiko für einen zukünftigen Diabetes besitzen, eine Hyperglykämie verursachen kann, die einer Diabetesbehandlung bedarf. Dieses Risiko wird durch die Senkung des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher kein Grund sein die Statintherapie zu beenden. Risikopatienten (Nüchtern glukose 5,6 bis 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeride, Hypertonie) müssen gemäß den nationalen Leitlinien sowohl klinisch als auch biochemisch überwacht werden.

In der JUPITER Studie war die gemeldete Gesamthäufigkeit von Diabetes mellitus 2.8% unter Rosuvastatin und 2.3% unter Placebo, meist bei Patienten mit einem Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/L.

Fibrate

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer gemeinsamen Verabreichung von Ezetimib mit Fibraten ist nicht bewiesen.

Besteht bei Patienten, die Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm mit einem Fenofibrat einnehmen, der Verdacht auf eine Cholelithiasis, sind Untersuchungen der Gallenblase erforderlich und die Therapie muss abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Antikoagulantien

Wird Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm zusätzlich zu Warfarin, einem anderen Antikoagulans vom Cumarin-Typ, oder Fluindion verabreicht, muss die International Normalized Ratio (INR) entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Ciclosporin: siehe Abschnitte 4.3 und 4.5.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm Tabletten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist noch nicht belegt, daher wird ihre Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Lebererkrankung und Alkohol

Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm muss bei Patienten mit übermäßigem Alkoholkonsum und/oder Lebererkrankungen in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden.

Lactose

Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit den seltenen hereditären Erkrankungen Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

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

Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm mit Ciclosporin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

In einer Studie an acht Patienten, die nach einer Nierentransplantation mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min stabil auf Ciclosporin eingestellt waren, war nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib die mittlere AUC von Gesamt-Ezetimib um das 3,4-fache vergrößert (Bereich von 2,3- bis 7,9-fache Vergrößerung) verglichen mit einer gesunden Kontrollpopulation einer anderen Studie (n = 17), die Ezetimib allein erhielt. In einer anderen Studie zeigte ein Patient nach einer Nierentransplantation und schwerer Nierenfunktionsstörung, der zahlreiche Arzneimittel einschließlich Ciclosporin erhielt, eine um das 12-fache höhere Ezetimib-Exposition im Vergleich zu den Kontrollpersonen unter Ezetimib allein. In einer zweiphasigen Crossover-Studie mit 12 gesunden Probanden führte die tägliche Gabe von 20 mg Ezetimib über 8 Tage und einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin am Tag 7 zu einer durchschnittlichen Erhöhung der AUC von Ciclosporin um 15 % (Bereich von 10 %iger Reduktion bis 51 %iger Erhöhung) verglichen mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin allein. Eine kontrollierte Studie zur Wirkung von gleichzeitig verabreichtem Ezetimib auf die Ciclosporin-Exposition nach einer Nierentransplantation wurde nicht durchgeführt.

Nicht empfohlene Kombinationen

Protease-Hemmer: Die gleichzeitige Anwendung von Protease-Hemmern kann die systemische Exposition von Rosuvastatin erheblich verstärken (siehe Tabelle Abschnitt 4.5), obgleich der exakte Mechanismus der Wechselwirkung nicht bekannt ist. In einer pharmakokinetischen Studie war zum Beispiel bei gesunden Probanden die gleichzeitige Verabreichung von 10 mg Rosuvastatin und einem Kombinationsprodukt von zwei Protease-Hemmern (300 mg Atazanavir/100 mg Ritonavir) mit einem dreifachen und siebenfachen Anstieg der Rosuvastatin AUC bzw. von C_{max} verbunden. Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und einigen Protease-Hemmer-Kombinationen kann nach einer aufgrund des zu erwartenden Anstiegs der Rosuvastatin Exposition vorgenommenen Anpassung der Rosuvastatin-Dosis in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5 Tabelle). Die Kombination ist nicht für die Ersttherapie geeignet. Ein Behandlungsbeginn oder eine Dosisanpassung darf, falls erforderlich, nur mit den Monokomponenten durchgeführt werden, und nachdem die entsprechenden Dosen eingestellt wurden, kann auf die feste Dosiskombination der geeigneten Stärke umgestellt werden.

Transporterprotein-Hemmer: Rosuvastatin ist ein Substrat bestimmter Transporterproteine wie dem Leber-Aufnahmetransporter OATP1B1 und dem Efflux-Transporter BCRP. Die gleichzeitige Einnahme von Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm mit Arzneimitteln, die diese Transporter hemmen,

kann zu einer erhöhten Rosuvastatin-Plasmakonzentration und einem erhöhten Myopathierisiko führen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5 Tabelle).

Gemfibrozil und andere lipidsenkende Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Gemfibrozil führte zu einem zweifachen Anstieg der Rosuvastatin C_{max} und AUC (siehe Abschnitt 4.4). Basierend auf den Daten von spezifischen Wechselwirkungsstudien sind keine pharmakokinetisch relevanten Wechselwirkungen mit Fenofibrat zu erwarten, doch könnte eine pharmakodynamische Wechselwirkung eintreten.

Gemfibrozil, Fenofibrat, andere Fibrate und lipidsenkende Dosen (> oder gleich 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) erhöhen das Risiko einer Myopathie, wenn sie gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern gegeben werden, wahrscheinlich, weil sie Myopathie hervorrufen können, wenn sie allein gegeben werden.

Ärzte müssen bei Patienten, die Ezetimib und Fenofibrat einnehmen, an das erhöhte Risiko für eine Cholelithiasis und eine Erkrankung der Gallenblase denken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Wird bei einem Patienten, der Ezetimib und Fenofibrat einnimmt, eine Cholelithiasis vermutet, muss die Therapie abgebrochen sowie Untersuchungen der Gallenblase durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8). Bei gleichzeitiger Anwendung mit Fenofibrat oder Gemfibrozil erhöhte sich die Konzentration von Gesamt-Ezetimib mäßig (um das ca. 1,5- bzw. 1,7-fache). Die gleichzeitige Gabe von Ezetimib mit anderen Fibraten wurde nicht untersucht. Fibrate können die Cholesterinausscheidung in die Galle erhöhen und zu einer Cholelithiasis führen. In tierexperimentellen Untersuchungen hat Ezetimib die Cholesterin-Konzentration in der Blasengalle in einigen Fällen erhöht, aber nicht bei allen Spezies (siehe Abschnitt 5.3). Ein lithogenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung von Ezetimib kann nicht sicher ausgeschlossen werden.

Fusidinsäure: Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Fusidinsäure mit Statinen, erhöht sein. Der dieser Wechselwirkung zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beiderseits begründet) ist derzeit noch nicht bekannt. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, die diese Kombination erhielten. Sofern die Behandlung mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, ist die Therapie mit Rosuvastatin während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Sonstige Wechselwirkungen

Antacida: Die gleichzeitige Verabreichung von Rosuvastatin zusammen mit einer Aluminium- und Magnesiumhydroxid-haltigen Antacida-Suspension führte zu einer Senkung der Rosuvastatin-Plasmaspiegel um ca. 50%. Dieser Effekt war abgeschwächt, wenn die Antacida-Dosis 2 Stunden nach Rosuvastatin verabreicht wurde. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Antacida verminderte die Resorptionsrate von Ezetimib, beeinflusste aber nicht die Bioverfügbarkeit von Ezetimib. Diese verminderte Resorptionsrate wird nicht für klinisch signifikant gehalten.

Erythromycin: Die gleichzeitige Einnahme 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 könnte 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 aus dem Cytochrom P450 Metabolismus resultierende Arzneimittelinteraktion 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 Arzneimittel metabolisierenden Cytochrom-P450 Enzyme nicht induziert. Es wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Ezetimib und Arzneimitteln beobachtet, von denen bekannt ist, dass sie durch Cytochrom-P450- Isoenzyme 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 und 3A4 oder durch N-Acetyltransferase metabolisiert werden.

Vitamin K-Antagonisten: Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern 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 International Normalized Ratio (INR) bei Patienten berichtet, die zusätzlich zur Behandlung mit Ezetimib Warfarin oder Fluindion erhielten.

Wenn Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm zusätzlich zu Warfarin oder einem anderen Antikoagulans vom Cumarin-Typ oder Fluindion eingenommen wird, ist die INR entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Ticagrelor: 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.

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.

Diese erhöhten Plasmaspiegel müssen bei der Wahl der Dosis von oralen Verhütungsmitteln berücksichtigt werden. 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 ausgiebig an Frauen in klinischen Studien angewendet und wurde gut toleriert.

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 durchschnittliche Fläche unter der Kurve (AUC) von Gesamt-Ezetimib (Ezetimib + Ezetimib-Glucuronid) um etwa 55 %. Die zusätzliche Senkung des LDL-Cholesterins durch Hinzufügen von Ezetimib zu Colestyramin könnte durch diese Interaktion vermindert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ezetimib: Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin 10 mg und Ezetimib 10 mg führte bei Patienten mit Hypercholesterinämie zu einem 1,2-fachen Anstieg der Rosuvastatin AUC (siehe Tabelle unten). Eine pharmakodynamische Wechselwirkung kann hinsichtlich Nebenwirkungen zwischen Rosuvastatin und Ezetimib nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4). Das Risiko für diese Ereignisse kann daher bei gleichzeitiger Anwendung von Ezetimib und Rosuvastatin erhöht sein. Eine angemessene klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.

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, welche eine Rosuvastatin-Dosisanpassung notwendig machen (siehe auch untenstehende Tabelle): Falls eine gleichzeitige Verabreichung von Rosuvastatin mit anderen Arzneimitteln, welche die Exposition von Rosuvastatin erhöht, notwendig ist, muss die Rosuvastatin-Dosis entsprechend angepasst werden. Bei einem zu erwartenden Anstieg der Exposition (AUC) auf das ca. 2-fache oder höher, ist mit einer Initialdosis von 5 mg einmal täglich zu beginnen. Die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin muss so angepasst werden, dass die zu erwartende Rosuvastatin-Exposition jene einer täglichen Einnahme von 40 mg Rosuvastatin ohne interagierende Arzneimittel nicht überschreitet, zum Beispiel eine 20 mg Dosis Rosuvastatin mit Gemfibrozil (1,9-facher Anstieg) und 10 mg Rosuvastatin in Kombination mit Ritonavir/Atazanavir (3,1-facher Anstieg).

Auswirkung von gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln auf die Rosuvastatin Exposition (AUC; in abnehmender Stärke) aus publizierten klinischen Studien

Dosis der, die Interaktion verursachenden Begleitmedikation	Rosuvastatin Dosierungsschema	Veränderung der Rosuvastatin AUC*
Ciclosporin 75 mg BID to 200 mg BID, 6 Monate	10 mg OD, 10 Tage	7,1-fach ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 Tage	10 mg, Einzeldosis	3,1-fach ↑
Regorafenib 160 mg OD, 14 Tage	5 mg, Einzeldosis	3,8-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 ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 Tage	10 mg Einzeldosis	2,8-fach ↑
Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg BID, 17 Tage	20 mg OD, 7 Tage	2,1-fach ↑
Clopidogrel 300 mg Initialdosis, gefolgt von 75 mg nach 24 Stunden	20 mg, Einzeldosis	2-fach ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	1,9-fach ↑
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 ↑**
Fosamprenavir 700 mg/Ritonavir 100 mg BID, 8 Tage	10 mg, Einzeldosis	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 Tage	40 mg, 7 Tage	↔

Silymarin 140 mg TID, 5 Tage	10 mg, Einzeldosis	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 Tage	10 mg, 7 Tage	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 Tage	20 mg, Einzeldosis	↔
Ketoconazol 200 mg BID, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	↔
Fluconazol 200 mg OD, 11 Tage	80 mg, Einzeldosis	↔
Erythromycin 500 mg QID, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 Tage	20 mg, Einzeldosis	47% ↓
Ezetimib 10 mg OD, 14 Tage	10 mg, OD, 14 Tage	1,2-fach ↑**

*Die mit x-fach angegebenen Daten repräsentieren ein einfaches Verhältnis zwischen der Kombination mit der Begleitmedikation und der alleinigen Rosuvastatin-Einnahme. Daten, die als % angegeben sind, repräsentieren den %mäßigen Unterschied im Vergleich zur alleinigen Rosuvastatin Einnahme.

Anstieg wird als “↑” dargestellt, keine Veränderung als “↔”, Abnahme als “↓”.

**Es wurden mehrere Interaktionsstudien mit unterschiedlichen Rosuvastatin-Dosierungen durchgeführt.

Die Tabelle zeigt das Verhältnis mit der höchsten Signifikanz.

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

Die Kombination ist nicht für die Ersttherapie geeignet. Ein Behandlungsbeginn oder eine Dosisanpassung muss, falls erforderlich, mit den Monokomponenten durchgeführt werden, und nachdem die entsprechenden Dosen eingestellt wurden, kann auf die feste Dosiskombination der geeigneten Stärke umgestellt werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter sollen geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden.

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 Reproduktionstoxizität von Rosuvastatin begrenzt nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Wenn eine Patientin während der Behandlung mit Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm schwanger wird, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.

Ezetimib:

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ezetimib während einer Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Untersuchungen mit Ezetimib als Monotherapie ergaben keine Hinweise auf direkt oder indirekt schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonaler/fetaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Rosuvastatin:

Rosuvastatin wird in die Muttermilch von Ratten ausgeschieden. Es liegen keine Daten bezüglich des Übertritts von Rosuvastatin in die menschliche Muttermilch vor. (siehe Abschnitt 4.3).

Ezetimib:

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

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

Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm hat keine oder zu vernachlässigende Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien durchgeführt, um den Einfluss von Rosuvastatin und/oder Ezetimib auf die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen zu bestimmen. Wenn man aktiv am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient, muss jedoch in Betracht gezogen werden, dass während der Behandlung Schwindel auftreten könnte.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

In klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 112 Wochen wurden 2.396 Patienten mit täglich 10 mg Ezetimib allein, 11.308 Patienten in Kombination mit einem Statin behandelt bzw. 185 Patienten zusammen mit einem Fenofibrat. Nebenwirkungen waren üblicherweise nur leicht und vorübergehend. Die Gesamtinzidenz der Nebenwirkungen war zwischen Ezetimib und Placebo ähnlich. Ebenso war die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen unter Ezetimib mit jener von Placebo vergleichbar.

Den verfügbaren Daten zu Folge nahmen 1200 Patienten in klinischen Studien Rosuvastatin und Ezetimib in Kombination ein. Wie in der veröffentlichten Literatur berichtet, sind die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Rosuvastatin-Ezetimib-Kombinationstherapie bei Hypercholesterinämie-Patienten erhöhte Lebertransaminasewerte, Magen-Darm-Probleme und Muskelschmerzen. Diese sind bekannte Nebenwirkungen der Wirkstoffe. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung kann jedoch hinsichtlich Nebenwirkungen zwischen Rosuvastatin und Ezetimib nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist nach folgender Konvention definiert: 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).

MedDRA Systemorgan-klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie ²		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Angioödem ²		
Endokrine Erkrankungen	Diabetes mellitus ^{1,2}				

Stoffwechsel- und Ernährungs-		Verminderter Appetit ³			
Psychiatrische Erkrankungen					Depression ^{2,5}
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ^{2,4} , Schwindelgefühl ²	Parästhesie ⁴		Polyneuropathie ² , Gedächtnisverlust ²	Periphere Neuropathie ² , Schlafstörungen (einschließlich Insomnie und Alpträume) ² Myasthenia gravis
Augenerkrankungen					Okuläre Myasthenie
Gefäß-erkrankungen		Flush ³ ; Hypertonie ³			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Husten ³			Dyspnoe ^{2,5}
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Verstopfung ² , Übelkeit ² , Bauchschmerzen ^{2,3} , Diarrhoe ³ , Flatulenz ³	Dyspepsie ³ gastroösophageale Refluxkrankheit ³ ; Übelkeit ³ , trockener Mund ⁴ ; Gastritis ⁴	Pankreatitis ²		
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Lebertransaminasewerte ²	Gelbsucht ² , Hepatitis ²	Cholelithiasis ⁵ ; Cholecystitis ⁵
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus ^{2,4} , Flüchtiger Hautausschlag ^{2,4} , Urtikaria ^{2,4}			Stevens-Johnson Syndrom ² , Erythema multiforme ⁵ , Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Myalgie ^{2,4}	Arthralgie ³ ; Muskelkrämpfe ³ ; Nackenschmerzen ³ ; Rückenschmerzen ⁴ ; Muskelschwäche ⁴ ; Schmerzen in den Extremitäten ⁴	Myopathie (einschließlich Myositis) ² , Rhabdomyolyse ² , Lupus-ähnliches Syndrom ² , Muskelruptur ²		immunvermittelte nekrotisierende Myopathie ² , Sehnerkrankungen, manchmal durch eine Ruptur verkompliziert ²
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Hämaturie ²	

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Gynäkomastie ²	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	Asthenie ² , Fatigue ³	Schmerzen im Brustkorb ³ , Schmerzen ³ , Asthenie ⁴ ; peripheres Ödem ⁴			
Untersuchungen	Erhöhungen von ALT und/oder AST-Spiegel ⁴	CPK-Erhöhungen im Blut ³ ; Erhöhung der Gammaglutamyltransferase ³ ; anomale Leberfunktionswerte ³			

1 Die Häufigkeit hängt vom Vorhandensein oder Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m², erhöhten Triglyzeriden, Hypertonieanamnese) ab – betrifft Rosuvastatin.

2 Das Nebenwirkungsprofil von Rosuvastatin basiert auf Daten aus klinischen Studien und umfangreichen Erfahrungen nach der Markteinführung.

3 Ezetimib Monotherapie. Die Nebenwirkungen wurden bei mit Ezetimib behandelten Patienten (n = 2.396) häufiger als unter Placebo (n = 1.159) beobachtet.

4 Ezetimib zusammen mit einem Statin. Die Nebenwirkungen wurden bei mit Ezetimib zusammen mit einem Statin behandelten Patienten (n = 11.308) häufiger als unter einem Statin allein (n = 9.361) beobachtet.

5 Zusätzliche Nebenwirkungen von Ezetimib, basierend auf Erfahrungen nach der Markteinführung. Da diese Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen ermittelt wurden, sind ihre tatsächlichen Häufigkeiten nicht bekannt und können nicht geschätzt werden.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Funktionelle Sexualstörungen
- Ausnahmefälle von interstitieller Lungenerkrankung, vor allem bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.4)

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern tendiert die Häufigkeit der Nebenwirkungen 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 Harnproteins 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 wird die Proteinurie bei fortgesetzter Therapie geringer oder verschwindet spontan. Eine Analyse der Daten aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung liefert keine Beweise, welche auf einen Kausalzusammenhang zwischen Proteinurie und akuter oder fortschreitender Nierenerkrankung hinweisen.

Hämaturie wurde bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, beobachtet. Daten von klinischen Studien haben gezeigt, dass die Häufigkeit 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 und ohne akuter Niereninsuffizienz, bei allen Dosen und besonders bei Dosen > 20 mg, berichtet.

Ein dosisabhängiger Anstieg der CK-Spiegel wurde bei Patienten, die Rosuvastatin einnahmen, beobachtet. Die Mehrheit der Fälle war geringfügig, asymptomatisch und vorübergehend. Wenn die CK-Spiegel erhöht sind ($>5 \times \text{ULN}$), muss die Behandlung abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die Meldungshäufigkeit von Rhabdomyolyse, schwerwiegenden renalen und hepatischen Nebenwirkungen (zumeist erhöhte Lebertransaminasen) ist bei der 40 mg-Dosis höher.

Laborwerte

In kontrollierten Studien mit Ezetimib alleine war die Häufigkeit klinisch relevanter Erhöhungen der Serumtransaminasen (ALT und/oder AST ≥ 3 -fache der Obergrenze des Normbereichs [ULN] in Folge) zwischen Ezetimib (0,5 %) und Placebo (0,3 %) ähnlich. In Kombinationsstudien betrug die Häufigkeit bei Patienten, die mit Ezetimib und einem Statin behandelt wurden 1,3 % und 0,4 % bei jenen, die mit einem Statin alleine therapiert wurden. Diese Erhöhungen waren im Allgemeinen asymptomatisch, nicht mit einer Cholestase assoziiert und kehrten nach Absetzen oder bei Weiterführung der Therapie auf die Ausgangswerte zurück (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien wurde über CPK-Erhöhungen $>$ dem 10-fachen der Obergrenze des Normbereichs [ULN] bei 4 von 1674 Patienten (0,2 %) unter Ezetimib allein berichtet, verglichen mit 1 von 786 Patienten (0,1 %) unter Placebo sowie 1 von 917 Patienten (0,1 %) unter Ezetimib mit einem Statin im Vergleich zu 4 von 929 Patienten (0,4 %) unter einem Statin allein. Im Vergleich mit dem jeweiligen Kontrollarm (Placebo oder ein Statin allein) traten unter Ezetimib nicht vermehrt Myopathien oder Rhabdomyolysen auf. (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist noch nicht belegt (siehe Abschnitt 5.1).

Rosuvastatin:

In einer klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen die Rosuvastatin über einen Zeitraum von 52 Wochen erhielten, wurden Creatinkinase Erhöhungen $>10 \times \text{ULN}$ und Muskelsymptome nach Leibesübungen oder gesteigerter körperlicher Aktivität häufiger beobachtet als in klinischen Studien mit Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4). Ansonsten war das Sicherheitsprofil von Rosuvastatin bei Kindern und Jugendlichen ähnlich verglichen mit Erwachsenen.

Ezetimib:

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 ($\geq$ dem 3-fachen der Obergrenze des Normbereichs [ULN] in Folge) bei 1,1 % (1 Patient) der Patienten unter Ezetimib im Vergleich zu 0 % der Patienten in der Placebogruppe beobachtet. Es gab keine CPK-Erhöhungen ($\geq$ dem 10-fachen der Obergrenze des Normbereichs [ULN]). Es wurden keine Fälle von Myopathie berichtet.

In einer weiteren Studie, die jugendliche Patienten (10 bis 17 Jahre) mit heterozygoter, familiärer Hypercholesterinämie ($n = 248$) einschloss, wurden Erhöhungen der ALT und/oder AST (≥ 3 -fache der Obergrenze des Normbereichs [ULN] in Folge) bei 3 % (4 Patienten) in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe beobachtet, im Vergleich mit 2 % (2 Patienten) unter einer Simvastatin-Monotherapie; hinsichtlich einer CPK-Erhöhung (≥ 10 -fachen der Obergrenze des Normbereichs [ULN]) lagen die Zahlen bei 2 % (2 Patienten) bzw. 0 %. Es wurde über keinen Fall einer Myopathie berichtet. Diese Studien waren nicht zum Vergleich selten auftretender Nebenwirkungen geeignet.

Meldung von Nebenwirkungen

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

Zu Überdosierungen mit Rosuvastatin liegen keine Daten in der veröffentlichten Literatur vor.

Es gibt keine spezielle Therapie bei Überdosierung mit Rosuvastatin.

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

Es wurde in wenigen Fällen über eine Überdosierung mit Ezetimib berichtet; die meisten davon waren nicht mit dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen verbunden. Die berichteten Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend.

Im Fall einer Überdosierung sind symptomorientierte und unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Leberfunktion und CK-Werte müssen überwacht werden. Es ist unwahrscheinlich, dass Hämodialyse von Nutzen ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; HMG-CoA-Reduktase-Hemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10BA06

Ezetimib/Rosuvastatin ratiopharm ist ein lipidsenkendes Produkt, das die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Pflanzensterinen selektiv und die endogene Cholesterinsynthese hemmt.

Wirkmechanismus

Rosuvastatin

Rosuvastatin ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbestimmend die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym-A zu Mevalonat, eine 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 die Aufnahme und der Abbau von LDL beschleunigt werden, und es hemmt die Synthese von VLDL in der Leber. Dadurch wird die Gesamtzahl von VLDL- und LDL-Partikeln reduziert.

Ezetimib

Ezetimib gehört einer neuen Klasse lipidsenkender Stoffe an, die selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmen. Ezetimib ist nach oraler Einnahme wirksam,

wobei sich seine Wirkungsweise von jener, anderer Klassen cholesterinsenkender Stoffe unterscheidet (z. B. Statine, Gallensäurebinder (Harze), Fibrinsäurederivate und Phytosterine). Das molekulare Ziel von Ezetimib ist das Sterol-transportierende Protein Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), das für die intestinale Aufnahme von Cholesterin und Phytosterinen verantwortlich ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Rosuvastatin

Rosuvastatin senkt erhöhte LDL-Cholesterin-, Gesamtcholesterin- und Triglyzeridwerte und erhöht HDL-Cholesterin. Außerdem senkt es ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG und erhöht ApoA-I (siehe Tabelle 1).

Rosuvastatin senkt auch das Verhältnis von LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C und nonHDL-C/HDL-C sowie ApoB/ApoA-I.

Tabelle 1: 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	nonHDL-C	ApoB	ApoA-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

Ezetimib lagert sich am Bürstensaum des Dünndarms an und hemmt die Cholesterinresorption, wodurch es zu einem verminderten Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber kommt; Statine hemmen die Cholesterinsynthese in der Leber, und zusammen führen diese unterschiedlichen Wirkmechanismen zu einer synergistischen Cholesterinsenkung. In einer zweiwöchigen klinischen Studie mit 18 Patienten mit Hypercholesterinämie hemmte Ezetimib die intestinale Cholesterinresorption um ca. 54 % im Vergleich zu Placebo.

Es wurden eine Reihe präklinischer Untersuchungen durchgeführt, um die selektive Wirkung von Ezetimib bei der Hemmung der Cholesterinresorption zu bestimmen. Ezetimib hemmte die Resorption von radioaktiv markiertem [14C-]Cholesterin ohne Auswirkung auf die Resorption von Triglyzeriden, Fettsäuren, Gallensäuren, Progesteron, Ethinylestradiol oder der fettlöslichen Vitamine A und D.

Gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Ezetimib

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

Die Gabe von Ezetimib 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

Primäre Hypercholesterinämie

In einer sechswöchigen, randomisierten, doppelblinden, klinischen Studie mit Parallelgruppen wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib (10 mg), das einer bestehenden Rosuvastatin-Therapie zugesetzt wurde, im Vergleich zu einer Dosissteigerung von Rosuvastatin von 5 bis 10 mg oder von 10 bis 20 mg, bewertet (n = 440). Gepoolte Daten zeigten, dass Ezetimib, das zu einer bestehenden Rosuvastatin-Therapie mit 5 mg oder 10 mg zugesetzt wurde, das LDL-Cholesterin um 21% reduzierte. Im Gegensatz dazu reduzierte die Verdoppelung von Rosuvastatin auf 10 mg oder 20 mg das LDL-Cholesterin um 5,7% (Differenz zwischen den Gruppen von 15,2%, p <0,001). Einzeln

betrachtet reduzierte Ezetimib mit Rosuvastatin 5 mg das LDL-Cholesterin mehr als Rosuvastatin 10 mg (12,3%, $p < 0,001$) und Ezetimib mit Rosuvastatin 10 mg mehr als Rosuvastatin 20 mg (17,5%, $p < 0,001$).

In einer sechswöchigen, randomisierten Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Rosuvastatin 40 mg allein oder in Kombination mit Ezetimib 10 mg bei Patienten mit hohem Risiko für koronare Herzkrankheiten ($n = 469$) untersucht. Deutlich mehr Patienten, die Rosuvastatin/Ezetimib erhielten, anstatt Rosuvastatin allein erreichten ihr ATP III-LDL-Cholesterinziel (< 100 mg/dl, 94.0% vs 79.1%, $p < 0.001$). Rosuvastatin 40 mg verbesserte wirksam das atherogene Lipidprofil in dieser Hochrisikopopulation.

In einer 12-wöchigen, randomisierten, Open-Label-Studie wurde der LDL-Rückgang in jedem Behandlungsarm untersucht (Rosuvastatin 10 mg mit Ezetimib 10 mg, Rosuvastatin 20 mg/Ezetimib 10 mg, Simvastatin 40 mg/Ezetimib 10 mg, Simvastatin 80 mg/Ezetimib 10 mg). Bei den niedrig dosierten Rosuvastatin-Kombinationen betrug die Reduktion gegenüber dem Ausgangswert 59,7%, die der niedrig dosierten Simvastatin-Kombination (mit 55,2% Reduktion gegenüber dem Ausgangswert) signifikant überlegen war ($p < 0,05$). Die Behandlung mit der hochdosierten Rosuvastatin-Kombination reduzierte das LDL-Cholesterin um 63,5% im Vergleich zu einer Reduktion von 57,4% mit der hochdosierten Simvastatin- Kombination ($p < 0,001$).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Ezetimib

Die gleichzeitige Anwendung von 10 mg Rosuvastatin und 10 mg Ezetimib führte zu einem 1,2-fachen Anstieg der AUC von Rosuvastatin bei Patienten mit Hypercholesterinämie. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Rosuvastatin und Ezetimib in Bezug auf Nebenwirkungen 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 Laktonmetaboliten. 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- Reduktase-Hemmer-Aktivität wird Rosuvastatin zugeschrieben.

Elimination: Annähernd 90% der Rosuvastatin-Dosis wird unverändert im Stuhl ausgeschieden (bestehend aus resorbiertem und nicht-resorbiertem aktiven Wirkstoff) und der Rest wird über den Harn eliminiert. Ungefähr 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. 50l/Stunde (Abweichungskoeffizient 21,7%).

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern 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/Nicht-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 gab keine klinisch relevante Wirkung des Alters oder Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Rosuvastatin bei Erwachsenen. Die Pharmakokinetik von Rosuvastatin bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter, familiärer Hypercholesterinämie war ähnlich wie bei erwachsenen Freiwilligen. (siehe "Pädiatrische Patientengruppen" unten).

Ethnische Unterschiede: Pharmakokinetische Studien zeigen eine annähernd zweifache Erhöhung der durchschnittlichen AUC und C_{max} bei Asiaten (Japaner, Chinesen, Filipinos, Vietnamesen und Koreaner) im Vergleich zu Kaukasiern. Inden zeigen eine ungefähr 1,3-fache Erhöhung der mittleren AUC und C_{max} . Eine bevölkerungsbezogene pharmakokinetische Analyse zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede der Pharmakokinetik zwischen Kaukasiern und schwarzen Bevölkerungsgruppen.

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 ($CrCl < 30$ 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 mit 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.

Genetischer Polymorphismus: Die Verfügbarkeit von HMG-CoA Reduktase-Hemmern, wie Rosuvastatin, hängt von den Transporterproteinen OATP1B1 und BCRP ab. Bei Patienten mit einem SLCO1B1 (OATP1B1) und/oder ABCG2 (BCRP)-Polymorphismus besteht das Risiko einer erhöhten Rosuvastatin Exposition. Die Polymorphismen SLCO1B1 c.521CC und ABCG2 c.421AA sind im Vergleich zu den SLCO1B1 c.521TT bzw. ABCG2 c. 421CC-Genotypen mit einer erhöhten Rosuvastatin-Exposition (AUC) assoziiert. Diese spezifischen Genotypen werden in der klinischen Praxis nicht festgestellt, aber bei Patienten bei denen diese Polymorphismen bekannt sind, wird eine geringere tägliche Dosis von Rosuvastatin/Ezetimib empfohlen.

Pädiatrische Patientengruppen: Zwei Studien zur Pharmakokinetik mit Rosuvastatin (als Tabletten) bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10-17 oder 6-17 Jahren (insgesamt 214 Patienten) zeigten, dass die Bioverfügbarkeit bei Kindern und Jugendlichen mit der bei erwachsenen Patienten vergleichbar oder geringer ist. Die Rosuvastatin-Bioverfügbarkeit war bezüglich Dosis und Zeit über den Zeitraum von 2 Jahren berechenbar.

Ezetimib

Resorption: Nach oraler Gabe wird Ezetimib rasch resorbiert und weitgehend zu einem pharmakologisch aktiven Phenol-Glucuronid (Ezetimib-Glucuronid) konjugiert. Die mittlere

Plasmamaximalkonzentration ($C_{\max}$) wird nach 1-2 Stunden für Ezetimib-Glucuronid und nach 4-12 Stunden für Ezetimib erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ezetimib kann nicht bestimmt werden, da die Substanz in wässrigen Lösungen, die zur Injektion geeignet sind, praktisch unlöslich ist.

Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme (Mahlzeiten mit hohem Fettgehalt oder fettfreie Mahlzeiten) hatte keinen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit von Ezetimib. Ezetimib kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung: Beim Menschen wird Ezetimib zu 99,7 %, Ezetimib-Glucuronid zu 88-92 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation: Ezetimib wird vor allem im Dünndarm und der Leber mittels Glucuronid-Konjugation (eine Phase-II-Reaktion) metabolisiert und anschließend über die Galle ausgeschieden. In allen untersuchten Spezies wurde ein minimaler oxidativer Metabolismus (eine Phase-I-Reaktion) beobachtet. Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid sind die hauptsächlich im Plasma nachgewiesenen Substanzen, die ca. 10-20 % bzw. ca. 80-90 % der Gesamtkonzentration im Plasma ausmachen. Sowohl Ezetimib als auch Ezetimib-Glucuronid werden langsam aus dem Plasma eliminiert, was auf einen wesentlichen enterohepatischen Kreislauf hinweist. Die Halbwertszeit von Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid beträgt ca. 22 Stunden.

Elimination: Nach oraler Gabe einer radioaktiv markierten Dosis von 20 mg [^{14}C]-Ezetimib an Probanden gehen ca. 93 % der gesamten Radioaktivität im Plasma auf Gesamt-Ezetimib zurück. Über einen Beobachtungszeitraum von 10 Tagen wurden ca. 78 % der verabreichten radioaktiven Dosis in den Fäzes und 11 % im Urin wiedergefunden. Nach 48 Stunden war keine Radioaktivität mehr im Plasma nachweisbar.

Spezielle Patientengruppen

Alter und Geschlecht: 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 Verträglichkeitsprofil sind jedoch bei älteren und jüngeren mit Ezetimib behandelten Probanden vergleichbar. Daher ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich. Die Plasmakonzentration von Gesamt-Ezetimib ist bei Frauen etwas höher (ca. 20 %) als bei Männern. Unter einer Therapie mit Ezetimib sind sowohl die Senkungen des LDL-Cholesterinwerts als auch das Sicherheitsprofil zwischen Männern und Frauen vergleichbar. Daher ist keine geschlechtsbedingte Dosisanpassung erforderlich.

Niereninsuffizienz: Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ($n = 8$; mittlere Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min/1,73 m²) um das ca. 1,5-fache vergrößert im Vergleich zu jener bei gesunden Probanden ($n = 9$). Diesem Ergebnis wird keine klinische Bedeutung beigemessen. Daher ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich.

Ein Patient in dieser Studie (nach Nierentransplantation und mit Polymedikation, u. a. Ciclosporin) hatte eine um das 12-fache erhöhte Exposition mit Gesamt-Ezetimib.

Leberinsuffizienz: Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5 oder 6) ca. 1,7-mal größer als jene bei gesunden Probanden. In einer 14-tägigen Studie mit Mehrfachdosierungen (10 mg pro Tag) mit Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7-9) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib am 1. und am 14. Tag ca. 4-mal größer als jene bei gesunden Probanden. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da die Folgen einer erhöhten Exposition mit Gesamt-Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score > 9) nicht bekannt sind, wird Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche: Die Pharmakokinetik von Ezetimib ist bei Kindern ab ≥ 6 Jahren ähnlich wie bei Erwachsenen. Für Kinder unter 6 Jahren liegen noch keine pharmakokinetischen Daten vor.

Klinische Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen gibt es bei Patienten mit homozygoter und heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Untersuchungen zur Kombination von Ezetimib und Statinen wurden im Wesentlichen toxische Effekte beobachtet, die für die Behandlung mit Statinen typisch sind. Die toxischen Effekte waren zum Teil stärker ausgeprägt als unter einer Monotherapie mit Statinen. Dies wird auf pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen bei Kombinationsbehandlung zurückgeführt. Derartige Interaktionen traten in den klinischen Studien nicht auf. Myopathien traten bei der Ratte nur bei Expositionen auf, die um ein Vielfaches über den humantherapeutischen lagen (ca. 20-fache des AUC-Werts für Statine und 500- bis 2.000-fache des AUC-Werts für die aktiven Metaboliten).

In einer Reihe von in vivo- und in vitro-Untersuchungen zeigte Ezetimib allein oder in Kombination mit Statinen kein genotoxisches Potenzial. Langzeitstudien mit Ezetimib zur Kanzerogenität waren negativ.

Die gleichzeitige Gabe von Ezetimib und Statinen war bei Ratten nicht teratogen. Bei trächtigen Kaninchen wurde eine geringe Zahl an 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 besondere Gefahr für den Menschen erkennen. Es wurden keine spezifischen Tests bezüglich der Auswirkung auf die hERG-Kaliumkanäle evaluiert. Die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden zwar nicht in klinischen Studien, jedoch bei Tieren, die Expositionslevel ähnlich den klinischen Expositionslevel ausgesetzt waren, beobachtet: In Toxizitätsstudien mit wiederkehrender Dosierung wurden vermutlich durch die pharmakologische Wirkung von Rosuvastatin bedingte histopathologische Veränderungen in der Leber von Mäusen und Ratten bzw. in einem geringeren Ausmaß mit Auswirkungen auf die Gallenblase von Hunden beobachtet. Es wurden keine ähnlich gearteten Veränderungen bei Affen festgestellt. Des Weiteren wurde eine toxische Reaktion in den Hoden von Affen, und bei einer höheren Dosierung in jenen von Hunden beobachtet. Bei Ratten wurde eine Reproduktionstoxizität, mit einer Reduktion von Gewicht und Anzahl der geborenen bzw. überlebenden Jungen, nach einer Gabe an die Muttertiere von toxischen Dosen, deren systemische Exposition um ein Vielfaches höher als der therapeutische Expositionslevel war, beobachtet.

Ezetimib: In tierexperimentellen Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Ezetimib wurden keine Zielorgane toxischer Wirkungen identifiziert. Bei Hunden war nach vierwöchiger Behandlung mit Ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/Tag) die Cholesterin-Konzentration in der Blasengalle um das 2,5- bis 3,5-fache erhöht. In einer Studie an Hunden über ein Jahr wurden bei Dosierungen bis zu 300 mg/kg/Tag jedoch keine erhöhten Inzidenzen 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 sicher 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 oder beeinflusste die prä- oder postnatale Entwicklung. Ezetimib war bei trächtigen Ratten und Kaninchen plazentagängig, wenn es in Mehrfachdosen von 1.000 mg/kg/Tag verabreicht wurde. Die Kombination von Ezetimib mit Lovastatin führte zu embryolethalen Effekten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Lactose-Monohydrat
- mikrokristalline Cellulose

- Croscarmellose-Natrium
- Crospovidon Typ A
- Povidon K-30
- Natriumlaurylsulfat
- Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PA/AL/PVC // Al-Blisterpackungen mit 10, 28, 30, 84, 90, 98 oder 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm 10 mg/10 mg Tabletten:	Z.Nr.: 139125
Rosuvastatin/Ezetimib ratiopharm 20 mg/10 mg Tabletten:	Z.Nr.: 139126

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.09.2019
Datum der Verlängerung der Zulassung: 14.01.2023

10. STAND DER INFORMATION

08.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.