

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arosuva plus Ezetimib	5 mg/10 mg Filmtabletten
Arosuva plus Ezetimib	10 mg/10 mg Filmtabletten
Arosuva plus Ezetimib	20 mg/10 mg Filmtabletten
Arosuva plus Ezetimib	40 mg/10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

- Arosuva plus Ezetimib 5 mg/10 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 5,20 mg Rosuvastatin-Calcium (entsprechend 5 mg Rosuvastatin) und 10 mg Ezetimib.
- Arosuva plus Ezetimib 10 mg/10 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 10,40 mg Rosuvastatin-Calcium (entsprechend 10 mg Rosuvastatin) und 10 mg Ezetimib.
- Arosuva plus Ezetimib 20 mg/10 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 20,80 mg Rosuvastatin-Calcium (entsprechend 20 mg Rosuvastatin) und 10 mg Ezetimib.
- Arosuva plus Ezetimib 40 mg/10 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 41,60 mg Rosuvastatin-Calcium (entsprechend 40 mg Rosuvastatin) und 10 mg Ezetimib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

- Arosuva plus Ezetimib 5 mg/10 mg Filmtabletten:
Jede Filmtablette enthält 200,50 mg Lactose Monohydrat und Natrium
- Arosuva plus Ezetimib 10 mg/10 mg Filmtabletten:
Jede Filmtablette enthält 200,50 mg Lactose Monohydrat und Natrium
- Arosuva plus Ezetimib 20 mg/10 mg Filmtabletten:
Jede Filmtablette enthält 200,50 mg Lactose Monohydrat und Natrium
- Arosuva plus Ezetimib 40 mg/10 mg Filmtabletten:
Jede Filmtablette enthält 200,50 mg Lactose Monohydrat und Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

5 mg/10 mg:	Hellgelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 10 mm und der Prägung „EL 5“ auf einer Seite.
10 mg/10 mg:	Beige, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 10 mm und der Prägung „EL 4“ auf einer Seite.
20 mg/10 mg:	Gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 10 mm und der Prägung „EL 3“ auf einer Seite.
40 mg/10 mg:	Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 10 mm und der Prägung „EL 2“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Arosuva plus Ezetimib ist begleitend zu einer Diät zur Substitutions-Behandlung von primärer Hypercholesterinämie bei erwachsenen Patienten indiziert, die mit den individuellen Substanzen, die gleichzeitig in derselben Dosierung wie in der Fixdosiskombination, aber als getrennte Produkte, verabreicht werden, adäquat kontrolliert sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Arosuva plus Ezetimib ist bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Hypercholesterinämie mit Monokomponenten der gleichen Dosen wie der empfohlenen Kombination adäquat kontrolliert wird. Der Patient muss eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten und diese während seiner Behandlung mit Arosuva plus Ezetimib fortführen.

Die empfohlene Tagesdosis ist eine Filmtablette der entsprechenden Stärke mit oder ohne Nahrung.

Arosuva plus Ezetimib ist nicht zur Initialbehandlung geeignet. Die Initialbehandlung bzw. etwaige Dosisanpassungen sind mit den Monokomponenten durchzuführen. Nach Einstellung der geeigneten Dosen ist die Umstellung auf die Fixdosis-Kombination der entsprechenden Stärke möglich.

Arosuva plus Ezetimib 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg und 20 mg/10 mg Filmtabletten sind nicht zur Behandlung von Patienten geeignet, die eine Dosis von 40 mg Rosuvastatin benötigen.

Arosuva plus Ezetimib muss entweder ≥ 2 Stunden vor oder ≥ 4 Stunden nach der Gabe eines Gallensäurebinders eingenommen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Arosuva plus Ezetimib bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung 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 zur Initialtherapie geeignet. Die Initialbehandlung oder etwaige Dosisanpassungen dürfen nur mit den Monokomponenten durchgeführt werden. Nach Einstellung der geeigneten Dosen ist die Umstellung auf die Fixdosis-Kombination der entsprechenden Wirkstärke möglich.

Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die empfohlene Anfangsdosis ist 5 mg Rosuvastatin für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Creatinin Clearance < 60 ml/min). Die Fixdosis-Kombination ist nicht zur Initialbehandlung geeignet. Bei Beginn der Behandlung oder zur Änderung der Dosis sind Monokomponenten anzuwenden.

Arosuva plus Ezetimib 40 mg/10 mg Filmtabletten sind bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz kontraindiziert. Die Anwendung von Rosuvastatin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist für alle Dosierungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Dosierung bei Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (Child-Pugh Scores von 5 bis 6). Die Behandlung mit Arosuva plus Ezetimib wird bei Patienten mit mäßiger (Child-Pugh Score 7 bis 9) oder schwerer (Child-Pugh-Wert > 9) Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe

Abschnitte 4.4 und 5.2.). Arosuva plus Ezetimib ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung kontraindiziert (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 asiatischer Abstammung ist 5 mg Rosuvastatin. Die Fixdosis-Kombination ist nicht zur Initialbehandlung geeignet. Bei Beginn der Behandlung oder zur Änderung der Dosis sind Monokomponenten anzuwenden.

Arosuva plus Ezetimib 40 mg/10 mg Filmtabletten sind bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Genetische Polymorphismen

Spezielle Arten von genetischen Polymorphismen sind bekannt, die zu einer Erhöhung der Rosuvastatin-Exposition führen können (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten, bei denen solch ein spezieller Polymorphismus bekannt ist, wird eine geringere Tagesdosis von Arosuva plus Ezetimib 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). Die Fixdosis-Kombination ist nicht zur Initialbehandlung geeignet. Bei Beginn der Behandlung oder zur Änderung der Dosis sind Monokomponenten anzuwenden. Arosuva plus Ezetimib 40 mg/10 mg Filmtabletten sind bei einigen dieser Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Begleittherapie

Rosuvastatin ist ein Substrat unterschiedlicher Transportproteine (z. B. OATP1B1 und BCRP). Das Myopathie-Risiko (einschließlich Rhabdomyolyse) ist erhöht, wenn Arosuva plus Ezetimib gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln verabreicht 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).

Wann immer möglich sind alternative Arzneimittel, und, falls nötig, ein vorübergehendes Absetzen der Behandlung mit Arosuva plus Ezetimib in Betracht zu ziehen. In Situationen, in denen die gleichzeitige Gabe dieser Arzneimittel mit Arosuva plus Ezetimib unvermeidbar ist, müssen der Nutzen und das Risiko der gleichzeitigen Behandlung und Dosisanpassungen von Rosuvastatin sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Arosuva plus Ezetimib ist einmal täglich zur gleichen Tageszeit mit oder ohne Nahrung einzunehmen. Die Filmtablette wird als Ganzes mit einem Schluck Wasser eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

Arosuva plus Ezetimib ist kontraindiziert:

- Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die 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-Transaminasen auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes (ULN).
- Während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei gebärfähigen Frauen, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen verwenden.

- Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance <30 ml/min).
- Bei Patienten mit Myopathie.
- Bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin einnehmen.

Arosuva plus Ezetimib 40 mg/10 mg Filmtabletten sind bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren beinhalten:

- mäßige Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 60 ml/min)
 - Hypothyreose
 - erbliche Muskelerkrankungen in der Eigen- / Familienanamnese
 - bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität
 - Alkoholmissbrauch
 - Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin auftreten können
 - Patienten asiatischer Abstammung
 - 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.

Nach Markteinführung von Ezetimib wurden Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Jedoch wurde eine Rhabdomyolyse sehr selten unter Monotherapie mit Ezetimib sowie sehr selten in Kombinationen 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 den Kreatin-Phosphokinase Spiegel muss Ezetimib, jegliches Statin, sowie alle anderen Arzneimittel, die bekannterweise ein Rhabdomyolyserisiko beinhalten, sofort abgesetzt werden. Alle Patienten, die eingestellt werden, müssen aufgeklärt werden, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend zu berichten (siehe Abschnitt 4.8).

Wirkungen auf die Leber

In kontrollierten Koadministrationsstudien bei Patienten, die Ezetimib mit einem Statin erhielten, wurden aufeinanderfolgende Transaminasenerhöhungen ($\geq 3 \times$ des oberen Normalbereichs [ULN]) beobachtet.

Es wird empfohlen, 3 Monate nach Beginn der Rosuvastatin-Behandlung Leberfunktionstests durchzuführen. Rosuvastatin muss abgesetzt oder die Dosis reduziert werden, wenn die Serumtransaminasen-Konzentration mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes beträgt.

Bei Patienten mit sekundärer Hypercholesterinämie, die durch Hypothyreose oder nephrotisches Syndrom hervorgerufen wird, muss die zugrundeliegende Erkrankung behandelt werden, bevor eine Therapie mit Arosuva plus Ezetimib begonnen wird.

Aufgrund der unbekannten Auswirkungen einer erhöhten Exposition gegenüber Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberinsuffizienz ist Arosuva plus Ezetimib 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, 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 Meldungshäufigkeit schwerwiegender Wirkungen auf die Nieren im Post-Marketing ist bei der 40

mg Dosis höher. Bei Patienten, die mit der 40 mg Dosis behandelt werden, müssen Nierenfunktionstest (mindestens alle 3 Monate) während des Routine-Checks in Betracht gezogen werden.

Messung der Creatinkinase

Creatinkinase (CK) sollte 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 ($>5 \times \text{ULN}$), sollte innerhalb von 5 bis 7 Tagen ein Bestätigungstest durchgeführt werden. Wenn der Wiederholungstest CK-Ausgangswerte $>5 \times \text{ULN}$ bestätigt, darf die Behandlung nicht begonnen werden.

Vor der Behandlung

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer darf Arosuva plus Ezetimib 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 zum 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 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 tägliche Beschwerden verursachen (selbst wenn die CK-Werte $\leq 5 \times \text{ULN}$ sind). Routinemäßige Kontrolle von CK-Werten bei asymptomatischen Patienten ist nicht gerechtfertigt.

Es gab sehr seltene Berichte einer immunvermittelten nekrotisierenden Myopathie (IMNM) während oder nach einer Behandlung mit Statinen, darunter Rosuvastatin. IMNM ist klinisch gekennzeichnet durch proximale Muskelschwäche und erhöhte Serumcreatinkinase, 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 Patienten beobachtet, die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer zusammen mit Fibrinsäurederivaten einschließlich Gemfibrozil, Cyclosporin, Nikotinsäure, Azol-Antimykotika, Proteasehemmern 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 Arosuva plus Ezetimib und Gemfibrozil nicht empfohlen.

Der Vorteil weiterer Veränderungen der Lipidspiegel durch gemeinsame Anwendung von Arosuva plus Ezetimib und Fibraten oder Niacin muss sorgfältig gegen das potentielle Risiko solcher Kombinationen

abgewogen werden.

Arosuva plus Ezetimib 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.

Fusidinsäure

Arosuva plus Ezetimib darf nicht zusammen mit systemischen Präparaten von Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach der Beendigung einer Fusidinsäure-Behandlung verabreicht werden. Bei Patienten, bei denen die Anwendung von systemischer Fusidinsäure als essentiell eingeschätzt wird, muss die Statin-Behandlung während der Fusidinsäure-Behandlung vorübergehend ausgesetzt werden. Es gab Berichte über Rhabdomyolyse (einschließlich einiger fataler Fälle) bei Patienten, die Fusidinsäure in Kombination mit Statinen erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Patienten müssen angewiesen werden bei jeglichen Anzeichen von Muskelschwäche, Schmerzen oder Empfindlichkeit sofort ärztlichen Rat einzuholen.

Die Statin-Therapie kann sieben Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure fortgeführt werden.

Unter außergewöhnlichen Umständen, welche eine langwierige systemische Fusidinsäure-Therapie benötigen – z.B. zur Behandlung von schweren Infektionen – ist die gleichzeitige Verabreichung von Arosuva plus Ezetimib und Fusidinsäure nur fallweise und unter enger ärztlicher Kontrolle in Erwägung zu ziehen.

Ethnische Unterschiede

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

Proteasehemmer

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

Interstitielle Lungenerkrankung

Es wurden Ausnahmefälle von interstitieller Lungenerkrankung mit einigen Statinen, besonders 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. Wenn vermutet wird, dass ein Patient unter interstitieller Lungenerkrankung leidet, muss die Statintherapie abgesetzt werden.

Diabetes mellitus

Einige Belege legen nahe, dass Statine als Klasse den Blutzucker erhöhen und bei einigen Patienten, die ein hohes Risiko für zukünftigen 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 und sollte daher kein Grund für das Absetzen der Statinbehandlung sein. Risikopatienten (Nüchtern-glucose 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², 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 Nüchternnglucose von 5,6 bis 6,9 mmol/l.

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 Arosuva plus Ezetimib sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

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

Myasthenia gravis

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). Arosuva plus Ezetimib sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

Fibrate

Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ezetimib zusammen mit Fibraten wurden nicht nachgewiesen. Wenn bei einem Patienten unter Arosuva plus Ezetimib und Fenofibrat ein Verdacht auf eine Cholelithiasis besteht, sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt und diese Therapie ist abzusetzen (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Antikoagulanzen

Bei gleichzeitiger Gabe von Arosuva plus Ezetimib und Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans, oder Fluindion ist die „International Normalized Ratio“ (INR) entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Ciclosporin:

Siehe Abschnitt 4.3 und 4.5.

Kinder und Jugendliche

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

Lebererkrankung und Alkohol

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

Lactose

Arosuva plus Ezetimib Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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:

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 beeinflusste die Ciclosporin-Plasmakonzentrationen nicht.

Die gleichzeitige Gabe von Arosuva plus Ezetimib und Ciclosporin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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.

Gemfibrozil und andere lipidsenkende Arzneimittel:

Die 40 mg Rosuvastatin-Dosis ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung von Fibraten (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

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 in Abschnitt 4.5). 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 dreifachen und siebenfachen 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 Abschnitt 4.2, 4.4 und Tabelle in Abschnitt 4.5). Die Kombination ist nicht zur Initialtherapie geeignet. Es darf die Initialbehandlung oder, falls nötig, die Dosisanpassung nur mit den Monokomponenten durchgeführt werden; nach Einstellung der geeigneten Dosen ist die Umstellung auf die Fixdosis-Kombination der entsprechenden Wirkstärke möglich.

Inhibitoren der Transportproteine:

Rosuvastatin ist ein Substrat für bestimmte Transportproteine, einschließlich des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1 und des Efflux-Transporters BCRP. Die gleichzeitige Gabe von Arosuva plus Ezetimib 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 in Abschnitt 4.5).

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 spezifischer Wechselwirkungsstudien sind keine pharmakokinetisch relevanten Wechselwirkungen mit Fenofibrat zu erwarten, es könnte jedoch 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 eine Myopathie hervorrufen können, wenn sie allein gegeben werden.

Bei Patienten unter Fenofibrat und Ezetimib muss der Arzt über das mögliche Risiko einer Cholelithiasis und einer Gallenblasenerkrankung informiert sein (siehe Abschnitt 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 muss abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die gleichzeitige Anwendung von Fenofibrat oder Gemfibrozil erhöhte die Konzentration von Gesamt-Ezetimib mäßig (auf das ca. 1,5- bzw. 1,7-fache). Die Anwendung von 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 Todesfälle) bei Patienten berichtet, die diese Kombination erhielten.

Wenn eine Behandlung mit systemischer Fusidinsäure erforderlich wird, muss die Rosuvastatin-Behandlung während der Dauer der Fusidinsäure-Behandlung ausgesetzt werden. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.4.

Andere Wechselwirkungen

Antazida:

Die gleichzeitige Anwendung 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 das Antacidum 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. Die verminderte Resorptionsrate wird nicht als klinisch signifikant angesehen.

Erythromycin:

Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Erythromycin führte zu einer 20% 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-Reduktase-Hemmern kann der Beginn der Rosuvastatin-Behandlung, oder das Hochtitrieren der Dosis bei Patienten, die gleichzeitig mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin oder ein anderes Cumarin-Antikoagulans) behandelt werden, zu einem Anstieg der International Normalized 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 Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von Warfarin und die Prothrombinzeit. Nach Markteinführung wurde jedoch über Erhöhungen der „International Normalized Ratio“ (INR) bei Patienten unter Therapie mit Warfarin oder Fluindion berichtet, die zusätzlich Ezetimib erhielten. Wenn Arosuva plus Ezetimib zusätzlich zu Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans, oder Fluindion verabreicht wird, ist die INR entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Kontrazeptiva/Hormonersatztherapie (HRT):

Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und einem oralen Kontrazeptivum führte zu einem 26%igen bzw. 34%igen Anstieg der Ethinyl- Östradiol- und Norgestrel-AUC. Diese erhöhten Plasmaspiegel sind 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 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 mittlere Fläche unter der Kurve (AUC) des Gesamt-Ezetimibs (Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid) um ca. 55 %. Die gesteigerte Senkung des Low Density Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) auf Grund des Hinzufügens von Ezetimib zu Colestyramin, könnte durch diese Interaktion vermindert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ticagrelor:

Ticagrelor kann eine Niereninsuffizienz verursachen und die renale Ausscheidung von Rosuvastatin beeinflussen, was das Risiko einer Rosuvastatin-Akkumulation erhöht. In einigen Fällen führte die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Rosuvastatin zu einer Abnahme der Nierenfunktion, einem erhöhten CPK-Spiegel und einer Rhabdomyolyse. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ticagrelor und Rosuvastatin wird eine Kontrolle der Nierenfunktion und des CPK-Spiegels empfohlen.

Statine:

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

Andere Arzneimittel:

Basierend auf Daten spezifischer Wechselwirkungsstudien sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen von Rosuvastatin mit Digoxin zu erwarten.

In klinischen Interaktionsstudien hatte Ezetimib bei gleichzeitiger Anwendung keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Dapson, Dextromethorphan, Digoxin, Glipizid, Tolbutamid oder Midazolam.

Cimetidin hatte bei gleichzeitiger Anwendung mit Ezetimib keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von

Ezetimib.

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, müssen die Dosen angepasst werden. Beginnen Sie mit einer 1x täglichen 5-mg-Dosis Rosuvastatin, wenn die erwartete Zunahme der Exposition (AUC) etwa 2-fach oder höher ist. Die maximale tägliche Dosis muss so angepasst werden, dass die erwartete Rosuvastatin-Exposition eine tägliche Rosuvastatin-Dosis von 40 mg, ohne interagierende Arzneimittel eingenommen, voraussichtlich nicht übersteigt, beispielsweise eine Rosuvastatin-Dosis von 20 mg mit Gemfibrozil (1,9-fache Zunahme) und eine Rosuvastatin-Dosis von 10 mg in Kombination mit Atazanavir/Ritonavir (3,1-fache Zunahme).

Tabelle 1 Wirkung von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln auf die Rosuvastatin- Exposition (AUC; in absteigender Größe) aus veröffentlichten klinischen Studien

Dosierung des interagierenden Arzneimittels	Rosuvastatin-Dosierung	Veränderung der Rosuvastatin-AUC*
Ciclosporin 75 mg BID bis 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 ↑
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% ↓
Regorafenib 160 mg, OD, 14 Tage	5 mg Einzeldosis	3,8-fach ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 Tage	10 mg Einzeldosis	2,8-fach ↑

*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 Kombination ist nicht zur Initialtherapie geeignet. Es darf die Initialbehandlung oder, falls nötig, die Dosisanpassung nur mit den Monokomponenten durchgeführt werden, und nach Einstellung der geeigneten Dosen ist die Umstellung auf die Fixdosis-Kombination der entsprechenden Wirkstärke möglich.

Kinder und Jugendliche

Die Interaktions-Studien wurden nur mit Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Arosuva plus Ezetimib ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten entsprechende kontrazeptive Maßnahmen anwenden.

Schwangerschaft

Rosuvastatin:

Da Cholesterin und andere Produkte der Cholesterinbiosynthese essentiell für die Entwicklung des Fötus sind, ist das potentielle Risiko aufgrund der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase größer als der Vorteil einer Behandlung während der Schwangerschaft. Tierstudien liefern begrenzte Belege für die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Wenn eine Patientin während der Behandlung mit Arosuva plus Ezetimib schwanger wird, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.

Ezetimib:

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ezetimib während der 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 geht in die Muttermilch von Ratten über. 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 übergeht. Es ist nicht bekannt, ob Ezetimib in die menschliche Muttermilch übergeht.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Ezetimib auf die menschliche Fertilität verfügbar. 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

Arosuva plus Ezetimib 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 sollte man beim Lenken eines Fahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen 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 wurde 2.396 Patienten 10 mg Ezetimib täglich allein, 11.308 Patienten zusammen mit einem Statin oder 185 Patienten zusammen mit Fenofibrat verabreicht. Nebenwirkungen waren normalerweise leicht und vorübergehend. Die Gesamtinzidenz der Nebenwirkungen war zwischen Ezetimib und Placebo ähnlich. Ebenso war die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen vergleichbar zwischen Ezetimib und Placebo.

Gemäß verfügbaren Daten haben 1.200 Patienten die Kombination Rosuvastatin und Ezetimib in klinischen Studien eingenommen. Wie in der veröffentlichten Literatur berichtet, sind die häufigsten mit der Kombinationsbehandlung mit Rosuvastatin-Ezetimib in Verbindung stehenden Nebenwirkungen bei hypercholesterinämischen Patienten erhöhte hepatische Transaminasen, gastrointestinale Probleme und Muskelschmerz. Dies sind bekannte Nebenwirkungen der Wirkstoffe. Allerdings kann eine pharmakodynamische Wechselwirkung hinsichtlich Nebenwirkungen zwischen Rosuvastatin und Ezetimib nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist wie folgt 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).

Tabelle 2: Auflistung der möglichen Nebenwirkungen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie ²		Thrombozytopenie ⁵
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeits- reaktionen einschließlich Angioödem ²		Überempfindlichkeit (einschließlich Hautaus- schlag, Urtikaria, An- aphylaxie und Angioödem) ⁵
Endokrine Erkrankungen	Diabetes mellitus ^{1,2}				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verminderter Appetit ³			
Psychiatrische Erkrankungen					Depression ^{2, 5}
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ^{2,4} , Schwindelgefühl ²	Parästhesien ⁴		Polyneuropathie ² , Gedächtnisverlust ²	periphere Neuropathie ² , Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und Alpträume) ² , Schwindelgefühl ⁵ , Parästhesie ⁵ , Myasthenia gravis
Augenerkrankungen					Okuläre Myasthenie
Gefäßerkrankungen		Flush ³ ; Hypertonie ³			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten ³			Husten ² , Dyspnoe ^{2,5}
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Verstopfung ² , Übelkeit ² , Abdominalschmerzen ^{2,3} , Durchfall ³ , Flatulenz ³	Dyspepsie ³ , gastroösophageale Refluxerkrankung ³ , Übelkeit ³ , trockener Mund ⁴ , Gastritis ⁴	Pankreatitis ²		Durchfall ² , Pankreatitis ⁵ , Verstopfung ⁵

Leber- und Gallenerkrankungen			erhöhte hepatische Transaminasen ²	Gelbsucht ² , Hepatitis ²	Hepatitis ⁵ , Cholelithiasis ⁵ , Cholezystitis ⁵
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus ^{2, 4} , Hautausschlag ^{2, 4} , Urtikaria ^{2, 4}			Stevens-Johnson-Syndrom ² , Erythema multiforme ⁵ , Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	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, Muskelriss	Arthralgie ²	Arthralgie ⁵ , immunvermittelte nekrotisierende Myopathie ² , Sehnenerkrankungen manchmal durch Riss erschwert ² , Myalgie ⁵ ; Myopathie/Rhabdomyolyse ⁵ (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Hämaturie ²	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Gynäkomastie ²	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie ² , Fatigue ³	Schmerzen im Brustkorb ³ , Schmerzen ³ , Asthenie ⁴ , peripheres Ödem ⁴			Ödem ² , Asthenie ⁵
Untersuchungen	Erhöhungen der ALT und/oder AST ⁴	Erhöhungen der ALT und/oder AST ³ , CPK-Erhöhungen im Blut ³ , Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase ³ , anomale Leberfunktionswerte ³			

- ¹ Die Häufigkeit hängt von der Anwesenheit oder Abwesenheit von Risikofaktoren ab (Nüchternblutglucose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyceride, Vorgeschichte von Hypertonie) - für Rosuvastatin.
- ² Nebenwirkungsprofil für Rosuvastatin basierend auf Daten aus klinischen Studien und umfassender Post-Marketing-Erfahrung.
- ³ Ezetimib in Monotherapie. Nebenwirkungen wurden bei mit Ezetimib behandelten Patienten (N=2.396) und mit einer größeren Inzidenz als Placebo (N=1.159) beobachtet.
- ⁴ Ezetimib gleichzeitig verabreicht mit einem Statin. Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die Ezetimib gemeinsam mit einem Statin einnahmen (N=11.308) und mit einer größeren Inzidenz als allein eingenommenes Statin (N=9.361).
- ⁵ Zusätzliche Nebenwirkungen von Ezetimib, die in der Post-Marketing-Erfahrung berichtet wurden. Da diese Nebenwirkungen aus spontanen Berichten stammen, ist ihre tatsächliche Häufigkeit unbekannt und kann nicht abgeschätzt werden.
- Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern neigt die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen 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 vermindert sich oder verschwindet die Proteinurie spontan bei der 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, in allen Dosierungen und besonders bei Dosierungen >20 mg berichtet. Ein dosisabhängiger Anstieg der CK-Spiegel wurde bei Patienten, die Rosuvastatin einnahmen, beobachtet. Die Mehrheit der Fälle war mild, 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 Rosuvastatin einnahmen, beobachtet. Die Mehrheit der Fälle war mild, asymptomatisch und vorübergehend.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit 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 $\geq 3 \times$ des oberen Normwertes (ULN), 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 allein 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 ≥ 10 x des oberen Normwertes (ULN) für 4 von 1.674 Patienten (0,2 %) unter Ezetimib allein vs. 1 von 786 Patienten (0,1%) unter Placebo, sowie für 1 von 917 Patienten (0,1 %) unter Ezetimib zusammen mit einem Statin vs. 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 Arosuva plus Ezetimib bei Kindern und Jugendlichen 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 Creatinkinase-Erhöhrungen von > 10 xULN 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 heranwachsenden Patienten (10 bis 17 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n=248) wurden Erhöhrungen von ALT und/oder AST (≥ 3 x ULN, in Folge) bei 3 % (4 Patienten) der Patienten unter Ezetimib/Simvastatin beobachtet, im Vergleich zu 2 % (2 Patienten) unter Simvastatin-Monotherapie; für CPK-Erhöhrungen (≥ 10 x ULN) lagen diese Werte bei 2 % (2 Patienten) bzw. bei 0 %. Es wurden keine Fälle von Myopathie berichtet. Diese Studie war zum Vergleich von seltenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht geeignet.

Pädiatrische Patienten (6 bis 17 Jahre):

In einer Studie mit Kindern (6 bis 10 Jahre) mit heterozygoter familiärer oder nicht familiärer Hypercholesterinämie (n=138) wurden Erhöhrungen von ALT und/oder AST (≥ 3 x ULN, in Folge) bei 1,1 % (1 Patient) der Patienten unter Ezetimib beobachtet, im Vergleich zu 0 % in der Placebogruppe. Es wurden keine Erhöhrungen von CPK (≥ 10 x ULN) beobachtet. Es wurden keine Fälle von Myopathie berichtet.

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 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

Es gibt keine publizierten Literaturdaten zur Rosuvastatin-Überdosierung.

Es gibt keine spezifische Behandlung für den Fall einer Überdosierung mit Rosuvastatin.

In klinischen Studien wurde die Einnahme von 50 mg Ezetimib/Tag bei 15 gesunden Probanden bis zu 14 Tage lang, oder 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 Ezetimib Einzeldosen von 5.000 mg/kg an Ratten und Mäusen sowie 3.000 mg/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. Bei Überdosierung sind symptomatische und unterstützende Maßnahmen anzuwenden. Es sollten Leberfunktionstests und CPK-Werte überwacht werden.

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.
ATC-Code: C10BA06

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, 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.

Ezetimib

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 von cholesterinsenkenden Stoffen (z. B. Statine, Anionenaustauscher [Harze], Fibrinsäurederivate und Phytosterine). Auf molekularer Ebene greift Ezetimib am Steroltransporter an, dem Niemann-Pick-C1-Like-1 (NPC1L1)-Protein, der für die intestinale Aufnahme von Cholesterin und Phytosterinen verantwortlich ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Rosuvastatin

Rosuvastatin senkt erhöhtes LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin und Triglyceride und erhöht HDL-Cholesterin. Außerdem senkt es ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG und erhöht ApoA-I (siehe Tabelle 3). Rosuvastatin senkt auch das Verhältnis von LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C und nonHDL-C/HDL-C sowie ApoB/ApoA-I.

Tabelle 3: *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	HDL- 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, 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, 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 %.

Eine Reihe von präklinischen Studien wurde durchgeführt, um die Selektivität von Ezetimib für die Hemmung der Cholesterinresorption zu bestimmen. Ezetimib hemmte die Resorption [^{14}C]-Cholesterin ohne Wirkung auf die Resorption von Triglyzeriden, Fettsäuren, Gallensäuren, Progesteron, Ethinylestradiol oder der fettlöslichen Vitamine A und D.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Eine 6-wöchige, randomisierte, doppelblinde, klinische Parallelgruppenstudie beurteilte die Sicherheit und Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Ezetimib (10 mg) zu einer gleichbleibenden 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 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 reduzierten 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 reduzierten 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 ($<100 \text{ mg/dl}$, 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 plus 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 Arosuva plus Ezetimib eine Befreiung 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 Einnahme 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 Liter. Ungefähr 90 % des Rosuvastatins ist 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 Laktometabolitenform als klinisch unwirksam angesehen wird.

Mehr als 90% der zirkulierenden HMG-CoA-Reduktase-Hemmeraktivität wird Rosuvastatin zugeschrieben.

Elimination:

Annähernd 90% der Rosuvastatin-Dosis wird unverändert im Stuhl ausgeschieden (bestehend aus resorbiertem und nicht resorbiertem aktivem Wirkstoff), der Rest wird über den Harn ausgeschieden. 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-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:

Die systemische Exposition von Rosuvastatin erhöht sich im Verhältnis zur Dosis. Es gibt keine Änderungen der pharmakokinetischen Parameter nach mehreren Tages-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).

Ethnische Unterschiede:

Pharmakokinetische Studien zeigten bei Asiaten (Japaner, Chinesen, Filipinos, 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 Populations-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 ($Cr_{Cl} < 30 \text{ ml/min}$) zeigten eine 3-fache Zunahme der Plasmakonzentration und eine 9-fache Erhöhung der N-Desmethylmetabolitkonzentration 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 Probanden unterschiedlicher Schweregrade von Leberfunktionsstörungen gab es keine Hinweise auf eine erhöhte Rosuvastatin Belastung bei Probanden mit Child-Pugh Scores von 7 oder darunter. Jedoch zeigten zwei Probanden mit Child-Pugh Scores von 8 und 9 eine Erhöhung der systemischen Exposition um mindestens das 2-fache im Vergleich zu Probanden mit niedrigeren Child-Pugh Scores. Es gibt keine Erfahrung bei Probanden mit Child-Pugh Scores über 9.

Genetische Polymorphismen:

Die Verfügbarkeit von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern 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 Arosuva plus Ezetimib empfohlen.

Kinder und Jugendliche:

Die pharmakokinetischen Parameter von Rosuvastatin für pädiatrische Patienten im Alter von 10-17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden nicht vollständig charakterisiert. Eine kleine pharmakokinetische Studie mit Rosuvastatin (als Tablette) in 18 pädiatrischen Patienten zeigte, dass die Exposition von pädiatrischen Patienten mit der Exposition Erwachsener vergleichbar ist. Zusätzlich indizieren die Ergebnisse, dass bei proportionalen Dosissteigerungen keine großen Unterschiede zu erwarten sind.

Ezetimib

Resorption:

Nach Einnahme 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 Anzeichen eines signifikanten enterohepatischen Kreislaufs. Die Halbwertszeit von Ezetimib und Ezetimib-Glukuronid beträgt ca. 22 Stunden.

Elimination:

Nach Einnahme einer Dosis von 20 mg [^{14}C] Ezetimib durch 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 65 Jahren) etwa doppelt so hoch wie bei jüngeren Patienten (18 – 45 Jahre). Die Senkung des LDL-Cholesterinwerts und das Sicherheitsprofil sind jedoch bei älteren und jüngeren mit Ezetimib behandelten Probanden vergleichbar. 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 ≤ 30 ml/min/1,73 m²) 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 weiterer Patient in dieser Studie (nach Nierentransplantation und unter multipler Arzneimitteltherapie, u. a. Ciclosporin) hatte eine 12-fach höhere Exposition gegenüber 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-fach 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 Arosuva plus Ezetimib für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche:

Die Pharmakokinetik von Ezetimib ist bei Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren und Erwachsenen ähnlich. Es sind keine pharmakokinetischen Daten für Kinder im Alter von < 6 Jahren verfügbar. Klinische Erfahrung mit Kindern und Jugendlichen gibt es mit Patienten mit HoFH, HeFH oder Sitosterolämie.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Koadministrationsstudien mit Ezetimib und Statinen wurden im Wesentlichen die toxischen Effekte beobachtet, die für die Behandlung mit Statinen typisch sind. Manche toxischen Effekte waren stärker ausgeprägt als bei Monotherapie mit Statinen, 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 verabreicht, 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 besondere Gefahr für den Menschen erkennen. Spezifische Tests für die Auswirkungen 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 Signifikanz 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 embryolethalen Effekten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern (alle Stärken):

Mikrokristalline Cellulose (E460),
hochdisperses Siliciumdioxid (E551),
Magnesiumstearat (E572),
Povidon (E1201),
Croscarmellose-Natrium (E468),
Natriumdodecylsulfat (E487),
Lactose Monohydrat,
Hypromellose.

Filmüberzug:

Opadry gelb (5 mg/10 mg):
Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Eisenoxid gelb (E172), Talkum (E553b),
Eisenoxid rot (E171).

Opadry beige (10 mg/10 mg)

Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Macrogol (E1521), Eisenoxid gelb (E172).

Vivacoat gelb (20 mg/10 mg)

Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Eisenoxid gelb (E172), Talkum (E553b).

Opadry weiß (40 mg/10 mg).

Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521)

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 und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen zu 30 und 100 Filmtabletten in Blistern (OPA/AL/PVC/AL).
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

Gebro Pharma GmbH
6391 Fieberbrunn
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Arosuva plus Ezetimib	5 mg/10 mg Filmtabletten, Z.Nr.:	139214
Arosuva plus Ezetimib	10 mg/10 mg Filmtabletten, Z.Nr.:	139215
Arosuva plus Ezetimib	20 mg/10 mg Filmtabletten, Z.Nr.:	139216
Arosuva plus Ezetimib	40 mg/10 mg Filmtabletten, Z.Nr.:	139217

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04.11.2019

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023.

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.