Rosuvastatin/Ezetimib Elpen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 5 mg/10 mg Filmtabletten
Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 10 mg/10 mg Filmtabletten
Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 20 mg/10 mg Filmtabletten
Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 40 mg/10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 5 mg/10 mg Filmtabletten

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

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 10 mg/10 mg Filmtabletten

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

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 20 mg/10 mg Filmtabletten

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

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 40 mg/10 mg Filmtabletten

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg Filmtablette enthält 200,5 mg Lactose-Monohydrat und 1,669 mg Natrium.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 5 mg/10 mg Filmtabletten

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

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 10 mg/10 mg Filmtabletten

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

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 20 mg/10 mg Filmtabletten

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

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 40 mg/10 mg Filmtabletten

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Primäre Hypercholesterinämie

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen ist für die Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten angezeigt, die mit Rosuvastatin und Ezetimib, die gleichzeitig in der gleichen Dosis wie in der festen Kombination, jedoch als separate Produkte als Ergänzung zur Diät zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie verabreicht werden, angemessen kontrolliert werden.

Prävention von kardiovaskulären Ereignissen

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen ist als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten angezeigt, die mit Rosuvastatin und Ezetimib gleichzeitig in der gleichen Dosis wie in der Kombination mit fester Dosis, jedoch als separate Produkte zur Verringerung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und einer Vorgeschichte des akuten Koronarsyndroms (ACS), ausreichend kontrolliert werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der Patient sollte eine geeignete lipidsenkende Diät begonnen haben und diese auch während der Behandlung mit Rosuvastatin/Ezetimib Elpen fortführen.

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen eignet sich nicht zur Erstbehandlung. Zur Therapieeinleitung oder für eine ggf. erforderliche Dosisanpassung sollten nur die Einzelkomponenten angewendet werden; nach Bestimmung der geeigneten Dosierungen ist eine Umstellung auf die Fixdosiskombination in entsprechender Stärke möglich.

Die Patienten sollten die Stärke erhalten, die der vorherigen Therapie entspricht. Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette täglich.

Gleichzeitige Anwendung mit Gallensäurebindern
Die Einnahme von Rosuvastatin/Ezetimib Elpen sollte entweder ≥ 2 Stunden vor oder ≥ 4 Stunden nach der Einnahme eines Gallensäurebinders erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Ältere Patienten
Eine Anfangsdosis von 5 mg Rosuvastatin wird empfohlen für Patienten > 70 Jahre (siehe Abschnitt 4.4). Die Kombination eignet sich nicht zur Erstbehandlung. Zur Therapieeinleitung oder für eine ggf. erforderliche Dosisanpassung sollten nur die Einzelkomponenten angewendet werden; nach Bestimmung der geeigneten Dosierungen ist eine Umstellung auf die Fixdosiskombination in entsprechender Stärke möglich.

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

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

Abstammung
Eine erhöhte systemische Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin wurde bei Patienten asiatischer Herkunft festgestellt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten asiatischer Abstammung beträgt 5 mg Rosuvastatin. Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 40 mg/10 mg ist bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Genetische Polymorphismen
Es sind bestimmte Arten von genetischem Polymorphismus bekannt, die zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin führen können (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten, die bekanntermaßen diese bestimmten Arten von Polymorphismen haben, wird eine geringere Tagesdosis empfohlen.

Dosierung bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie
Für Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie wird eine Anfangsdosis von 5 mg Rosuvastatin empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 40 mg/10 mg ist bei einigen dieser Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Begleittherapie
Rosuvastatin ist ein Substrat verschiedener Transportproteine (z. B. OATP1B1 und BCRP). Das Risiko einer Myopathie (einschließlich Rhabdomyolyse) ist erhöht, wenn Rosuvastatin/Ezetimib Elpen gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln verabreicht wird, die 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).

Wenn möglich, sollte die Anwendung alternativer Arzneimittel in Erwägung gezogen werden und, wenn nötig, eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung mit Rosuvastatin/Ezetimib Elpen erwogen werden. In Situationen, in denen die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Rosuvastatin/Ezetimib Elpen nicht vermieden werden kann, sollten Nutzen und Risiko der begleitenden Behandlung sowie Anpassun-

gen der Rosuvastatin-Dosis sorgfältig geprüft werden (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen soll einmal täglich zur gleichen Zeit mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tablette sollte mit einem Glas Wasser als Ganzes geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe (Rosuvastatin, Ezetimib) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Aktive Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten und dauerhaften Erhöhung der Serumtransaminasen sowie jegliche Erhöhung der Serumtransaminasewerte auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes (ULN) (siehe Abschnitt 4.4)
- Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.6)
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 5.2)
- Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)
- Gleichzeitige Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (siehe Abschnitt 4.5)
- Gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin (siehe Abschnitt 4.5)

Die Fixdosiskombination 40 mg/10 mg ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren sind unter anderem:

- Mäßige Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
- Hypothyreose
- Erbliche Muskelerkrankungen in der persönlichen oder familiären Anamnese
- Muskelschädigende Wirkungen durch eine frühere Einnahme eines Fibrates oder eines anderen HMG-CoA-Reduktasehemmers
- Alkoholmissbrauch
- Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin auftreten können
- Asiatische Abstammung
- Gleichzeitige Anwendung von Fibraten (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur

Bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, wurde bei allen Dosierungen und besonders bei Dosierungen > 20 mg über Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur, z. B. Myalgie, Myopathie und selten Rhabdomyolyse, berichtet. Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern ist bei Rosuvastatin die nach der Markteinführung registrierte Meldehäufigkeit für Rhabdomyolysen bei einer Dosis von 40 mg erhöht.
Nach Markteinführung von Ezetimib wurden Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Jedoch wurde eine Rhabdomyolyse sehr selten unter einer Ezetimib-Monotherapie sowie sehr selten nach Zugabe von Ezetimib zu Wirkstoffen berichtet, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Rhabdomyolyse-Risiko in Verbindung stehen.

Bei Verdacht auf eine Myopathie aufgrund muskulärer Symptomatik oder bei Diagnose einer Myopathie durch die Kreatinkinase-Werte sollte Rosuvastatin/Ezetimib Elpen und jeder andere Wirkstoff, der ein Rhabdomyolyserisiko beinhaltet, sofort abgesetzt werden. Alle Patienten sollten vor Behandlungsbeginn darauf hingewiesen werden, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitzuteilen (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 Elpen sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

Kreatinkinase-Bestimmung

Die Konzentration der Kreatinkinase (CK) sollte nicht nach schweren körperlichen Anstrengungen gemessen werden oder wenn andere mögliche Ursachen für einen CK-Anstieg vorliegen, die die Interpretation der Messwerte verfälschen können.
Falls die CK-Ausgangswerte zu Beginn der Behandlung wesentlich erhöht sind (> 5×ULN), sollte innerhalb von 5 bis 7 Tagen eine Messung zur Bestätigung der Ergebnisse durchgeführt werden. Wenn der Wiederholungstest CK-Ausgangswerte von > 5×ULN bestätigt, darf die Behandlung nicht begonnen werden.

Vor der Behandlung

Wie andere HMG-CoA-Reduktasehemmer sollte Rosuvastatin/Ezetimib Elpen bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Myopathie/Rhabdomyolyse nur mit Vorsicht verordnet werden. Solche Faktoren sind unter anderem:

- Nierenfunktionsstörungen
- Hypothyreose
- erbliche Muskelstörungen in der persönlichen oder familiären Anamnese
- muskelschädigende Wirkungen durch eine frühere Einnahme eines Fibrates oder eines anderen HMG-CoA-Reduktasehemmers
- Alkoholmissbrauch
- Alter > 70 Jahre
- Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.2)
- gleichzeitige Anwendung von Fibraten

Bei solchen Patienten muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt werden. Eine klinische Überwachung wird empfohlen. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant (> 5×ULN) über dem oberen Normwert liegen, darf die Behandlung nicht begonnen werden.

Während der Behandlung

Die Patienten müssen aufgefordert werden, Muskelschmerzen aus ungeklärter Ursache, Muskelschwäche oder Krämpfe unverzüglich zu melden, insbesondere wenn diese mit Unwohlsein oder Fieber einhergehen. Die CK-Werte sollten bei diesen Patienten überwacht werden. Die Therapie muss abgebrochen werden, wenn die CK-Werte wesentlich erhöht sind (> 5×ULN) oder wenn die muskulären Symptome starke und anhaltende Beschwerden verursachen (selbst wenn die CK-Werte ≤ 5xULN sind). Wenn die Symptome abgeklungen sind und die CK-Werte wieder im Normbereich liegen, kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit Rosuvastatin oder einem anderen HMG-CoA-Reduktasehemmer in der niedrigsten Dosierung und mit einer engmaschigen Kontrolle in Betracht gezogen werden. Eine routinemäßige Kontrolle der CK-Werte bei asymptomatischen Patienten ist nicht erforderlich.
Sehr selten wurde über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM) während oder nach einer Behandlung mit Statinen, einschließlich Rosuvastatin, berichtet. IMNM ist klinisch durch eine proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte charakterisiert, die auch nach Absetzen der Statinbehandlung fortbesteht.
In klinischen Studien gab es bei der geringen Anzahl von Patienten, die mit Rosuvastatin zusammen mit einem weiteren Medikament behandelt wurden, keine Hinweise auf eine verstärkte Wirkung auf die Skelettmuskulatur. Eine erhöhte Inzidenz von Myositis und Myopathie wurde jedoch bei jenen Patienten beobachtet, die HMG-CoA-Reduktasehemmer zusammen mit Fibrinsäurederivaten, einschließlich Gemfibrozil, Ciclosporin, Antimykotika vom Azol-Typ, Proteasehemmern oder Makrolidantibiotika erhielten. Gemfibrozil erhöht das Risiko einer Myopathie, wenn es gemeinsam mit bestimmten HMG-CoA-Reduktasehemmern gegeben wird. Daher wird die Kombination von Rosuvastatin/Ezetimib Elpen und Gemfibrozil nicht empfohlen. Der Vorteil einer weiteren Senkung der Lipidwerte durch eine gemeinsame Anwendung von Rosuvastatin/Ezetimib Elpen mit Fibraten sollte sorgfältig gegen das potenzielle Risiko solcher Kombinationen abgewogen werden. Die 40-mg-Dosierung von Rosuvastatin ist bei gleichzeitiger Anwendung von Fibraten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 4.8).

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen sollte nicht bei Patienten mit akuten schwerwiegenden Erkrankungen angewendet werden, die das Auftreten einer Myopathie begünstigen oder die 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).

Auswirkungen auf die Leber

In kontrollierten Studien wurden bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit einem Statin erhielten, aufeinanderfolgende Erhöhungen der Transaminasen (≥ 3 x des oberen Normwertes) beobachtet.

Es wird empfohlen, 3 Monate nach Beginn der Rosuvastatin-Behandlung Leberfunktionstests durchzuführen. Wenn die Serumtransaminasenkonzentration auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes ansteigt, sollte Rosuvastatin abgesetzt bzw.

die Dosis reduziert werden. Die nach Markteinführung registrierte Meldehäufigkeit für schwerwiegende hepatische Ereignisse (hauptsächlich erhöhte Lebertransaminase-Werte) war bei Anwendung der 40-mg-Dosierung erhöht.
Bei Patienten mit sekundärer Hypercholesterinämie, die durch Hypothyreose oder ein nephrotisches Syndrom hervorgerufen wird, sollte die zugrundeliegende Erkrankung behandelt werden, bevor die Behandlung mit Rosuvastatin/Ezetimib Elpen begonnen wird.

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

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Rosuvastatin wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, berichtet. Zum Zeitpunkt der Verordnung 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 Elpen sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.
Wenn der Patient unter der Anwendung von Rosuvastatin/Ezetimib Elpen eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Rosuvastatin/Ezetimib Elpen bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Lebererkrankung und Alkohol

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen sollte bei Patienten mit erheblichem Alkoholkonsum und/oder einer Lebererkrankung in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden.

Auswirkungen auf die Nieren

Eine mit Teststreifen diagnostizierte Proteinurie, meist tubulärer Genese, wurde bei Patienten beobachtet, die mit höheren Dosen Rosuvastatin, insbesondere mit der 40-mg-Dosierung, behandelt wurden. Sie war in den meisten Fällen vorübergehend oder intermittierend. Es wurde nicht nachgewiesen, dass die Proteinurie ein Anzeichen für eine akute oder fortschreitende Erkrankung der Nieren ist (siehe Abschnitt 4.8). Nach der Markteinführung wurden schwerwiegende renale Nebenwirkungen für die 40-mg-Dosierung häufiger gemeldet. Eine Beurteilung der Nierenfunktion als Teil der routinemäßigen Überwachung von Patienten, die mit einer Dosis von 40 mg behandelt werden, sollte in Betracht gezogen werden.

Interstitielle Lungenkrankheit

Bei einigen Statinen wurde, besonders bei Langzeittherapie, in Ausnahmefällen eine interstitielle Lungenkrankheit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die auftretenden Beschwerden können dabei Dyspnoe, unproduktiven Husten und allgemeine Gesundheitsstörungen (Erschöpfung, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. Wenn vermutet wird, dass ein Patient eine interstitielle Lungenkrankheit entwickelt hat, sollte die Statintherapie abgebrochen werden.

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate Diabetes-Behandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.
Bei der JUPITER-Studie lag die berichtete Gesamthäufigkeit von Diabetes mellitus für Rosuvastatin bei 2,8 % und für Placebo bei 2,3 %, meistens waren Patienten mit einem Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l betroffen.

Antikoagulanzien

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

Ciclosporin: Siehe Abschnitte 4.3 und 4.5.

Fibrate

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib zusammen mit Fibraten wurden nicht nachgewiesen (siehe oben und Abschnitte 4.3 und 4.5).
Wenn bei einem Patienten unter Rosuvastatin/Ezetimib Elpen und Fenofibrat ein Verdacht auf eine Cholelithiasis besteht, sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt und diese Therapie sollte abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Fusidinsäure

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen darf nicht zusammen mit systemischer Fusidinsäure oder innerhalb der ersten 7 Tage nach Abschluss der Behandlung mit Fusidinsäure gegeben werden. Sofern die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet wird, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Fälle mit Todesfolge) bei Patienten berichtet, welche diese Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten darüber informiert werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn sie Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken. Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure fortgesetzt werden.
Sofern in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig ist, wie z. B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von Rosuvastatin/Ezetimib Elpen mit Fusidinsäure nur im Einzelfall unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Proteasehemmer

Eine erhöhte systemische Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin wurde bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Rosuvastatin und verschiedene Proteasehemmer in Kombination mit Ritonavir erhielten. Es sollte sowohl der Nutzen der Lipidsenkung durch die Anwendung von Rosuvastatin/Ezetimib Elpen bei HIV-Patienten, die mit Proteasehemmern behandelt werden, berücksichtigt werden, als auch die potenziellen Erhöhungen der Rosuvastatin-Plasmakonzentrationen, wenn die Rosuvastatin-Behandlung bei Patienten, die Proteasehemmer erhalten, eingeleitet oder hochtitriert wird. Die gleichzeitige Einnahme mit bestimmten Proteasehemmern wird nicht empfohlen, es sei denn, die Dosis wird angepasst (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Abstammung

Pharmakokinetische Studien zu Rosuvastatin zeigen bei asiatischen Patienten im Vergleich zu Kaukasiern eine erhöhte Bioverfügbarkeit (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rosuvastatin/Ezetimib Elpen bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen, daher wird eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Rosuvastatin/Ezetimib Elpen nicht einnehmen.

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen enthält Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gegenanzeigen

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

In einer Studie mit acht Patienten, die nach einer Nierentransplantation mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min stabil auf eine Ciclosporin-Dosis eingestellt waren, war nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib die mittlere AUC von Gesamt-Ezetimib 3,4-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 anderen Studie wies ein Nierentransplanta-

tionspatient mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, der Ciclosporin und zahlreiche andere Arzneimittel erhielt, eine 12-fach größere Gesamt-Ezetimib-Exposition auf, verglichen mit 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 Nierentransplantationspatienten wurde nicht durchgeführt.

Nicht empfohlene Kombinationen

Proteasehemmer: Obwohl der genaue Mechanismus der Wechselwirkung unbekannt ist, kann die gleichzeitige Anwendung von Proteasehemmern die Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin stark erhöhen (siehe Abschnitt 4.5 Tabelle 1). So war beispielsweise in einer pharmakokinetischen Studie die gleichzeitige Anwendung von 10 mg Rosuvastatin und einem Kombinationsprodukt aus zwei Proteasehemmern (300 mg Atazanavir/100 mg Ritonavir) bei gesunden Probanden mit einem etwa 3-fachen bzw. 7-fachen Anstieg der AUC bzw. der c_{max} von Rosuvastatin verbunden. Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und einigen Proteasehemmer-Kombinationen kann in Betracht gezogen werden, wenn zuvor eine auf der erwarteten Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin basierende Dosisanpassung von Rosuvastatin sorgfältig geprüft wurde (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5 Tabelle 1).

Transportproteinhemmer: Rosuvastatin ist ein Substrat bestimmter Transportproteine einschließlich des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1 und des Effluxtransporters BCRP. Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin/Ezetimib Elpen und Arzneimitteln, die diese Transportproteine inhibieren, führt möglicherweise zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin und einem erhöhten Myopathie-Risiko (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5 Tabelle 1).

Gemfibrozil und andere lipidsenkende Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Gemfibrozil führte zu einem 2-fachen Anstieg der c_{max} und AUC von Rosuvastatin (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil erhöhte die Konzentration von Gesamt-Ezetimib mäßig (auf das ca. 1,7-Fache).
Auf Grundlage von Ergebnissen spezifischer Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen sind keine relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Fenofibrat zu erwarten; doch könnte eine pharmakodynamische Wechselwirkung eintreten.
Die gleichzeitige Anwendung von Fenofibrat erhöhte die Konzentration von Gesamt-Ezetimib mäßig (auf das ca. 1,5-Fache).
Fenofibrat und andere Fibrate erhöhen das Risiko einer Myopathie, wenn sie gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktasehemmern gegeben werden, wahrscheinlich, weil sie eine Myopathie hervorrufen können, wenn sie allein gegeben werden.
Bei Patienten, die Fenofibrat und Ezetimib erhalten, sollte der Arzt über das mögliche Risiko einer Cholelithiasis und einer Gallenblasenerkrankung informiert sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Wenn bei einem Patienten unter Ezetimib und Fenofibrat ein Verdacht auf eine Cholelithiasis besteht, sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt und diese Therapie sollte abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8). 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 Cholesterin 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.
Die Fixdosiskombination 40 mg/10 mg ist bei gleichzeitiger Anwendung von Fibraten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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

Andere Wechselwirkungen

Antazida: Die gleichzeitige Verabreichung von Rosuvastatin mit einer Aluminium- und Magnesiumhydroxid-haltigen Antazida-Suspension führte zu einer Senkung der Rosuvastatin-Plasmaspiegel um ca. 50 %. Dieser Effekt war abgeschwächt, wenn die Antazida-Dosis zwei Stunden nach Rosuvastatin verabreicht wurde. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung wurde nicht untersucht.
Die gleichzeitige Gabe von Antazida verringerte die Resorptionsrate von Ezetimib, hatte jedoch keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit von Ezetimib. Dieser verringerten Resorptionsrate wird keine klinische Bedeutung beigemessen.

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

Cytochrom P450-Enzyme: Ergebnisse aus *In-vitro-* und *In-vivo*-Studien zeigen, dass Rosuvastatin auf Cytochrom P450-Isoenzyme weder hemmend noch induzierend wirkt. Außerdem ist Rosuvastatin ein schlechtes Substrat für diese Isoenzyme. Daher sind keine Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten, die auf einem durch Cytochrom P450 vermittelten Metabolismus basieren. 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 Cytochrom-P450-Stoffwechselenzyme nicht induziert. Es wurden keine klinisch bedeutenden pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Ezetimib und Arzneimitteln beobachtet, die bekanntermaßen über Cytochrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 und 3A4 oder N-Acetyltransferase metabolisiert werden.

Vitamin-K-Antagonisten: Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern können der Behandlungsbeginn mit Rosuvastatin oder eine Steigerung der Dosis bei Patienten, die gleichzeitig mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin oder einem anderen Cumarin-Antikoagulans) behandelt werden, zu einem Anstieg der „International Normalised Ratio" (INR) führen. Ein Absetzen oder eine Dosisreduktion von Rosuvastatin können zu einer Verringerung der INR führen. In solchen Situationen ist eine geeignete Überwachung der INR wünschenswert.
In einer Studie an 12 gesunden erwachsenen Männern hatte die gleichzeitige Anwendung von Ezetimib (10 mg einmal täglich) keine signifikante Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von Warfarin und auf die Prothrombinzeit. Nach Markteinführung wurde jedoch über Erhöhungen der INR bei Patienten unter Therapie mit Warfarin oder Fluindion berichtet, die zusätzlich Ezetimib erhielten. Bei Zugabe von Rosuvastatin/Ezetimib Elpen zu Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion ist die INR entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Kontrazeptiva/Hormonersatztherapie („hormone replacement therapy", HRT): Die gleichzeitige Gabe von Rosuvastatin und einem oralen Kontrazeptivum führte zu einem 26%igen bzw. 34%igen Anstieg der AUC von Ethinylestradiol und Norgestrel. Diese erhöhten Plasmakonzentrationen sollten bei der Wahl der Dosis oraler Verhütungsmittel berücksichtigt werden. Es gibt keine pharmakokinetischen Daten von Patienten, die gleichzeitig Rosuvastatin und eine HRT erhalten haben, daher kann ein ähnlicher Effekt nicht ausgeschlossen werden. Die Kombination wurde jedoch vielfach von Frauen in klinischen Studien angewendet und gut vertragen.
In klinischen Interaktionsstudien hatte Ezetimib bei gleichzeitiger Anwendung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel).

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

Ezetimib/Rosuvastatin: Die gleichzeitige Anwendung von 10 mg Rosuvastatin und 10 mg Ezetimib führte zu einer 1,2-fachen

Erhöhung der AUC von Rosuvastatin bei Patienten mit Hypercholesterinämie (siehe Tabelle 1). In Bezug auf mögliche Nebenwirkungen kann eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Rosuvastatin und Ezetimib nicht ausgeschlossen werden (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.

Andere Arzneimittel: Auf Grundlage von Ergebnissen spezifischer Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen von Rosuvastatin mit Digoxin zu erwarten.
In klinischen Interaktionsstudien hatte Ezetimib bei gleichzeitiger Anwendung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dapson, Dextromethorphan, Digoxin, Glipizid, Tolbutamid oder Midazolam. Cimetidin hatte bei gleichzeitiger Anwendung mit Ezetimib keinen Einfluss auf dessen Bioverfügbarkeit.

Wechselwirkungen, die eine Dosisanpassung von Rosuvastatin-Dosis erforderlich machen (siehe auch Tabelle 1):
Wenn es erforderlich ist Rosuvastatin zusammen mit anderen Arzneimitteln anzuwenden, die dafür bekannt sind die Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin zu erhöhen, sollte eine Dosisanpassung von Rosuvastatin erfolgen. Wenn eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit (AUC) um das etwa 2-Fache oder höher erwartet wird, sollte die Behandlung mit einer 5-mg-Dosis Rosuvastatin einmal täglich begonnen werden. Die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin sollte so angepasst werden, dass die erwartete Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin die einer 40-mg-Tagesdosis von Rosuvastatin (wenn Rosuvastatin nicht zusammen mit Arzneimitteln eingenommen wird, die Wechselwirkungen hervorrufen) voraussichtlich nicht überschreitet, z. B. 20-mg-Dosis Rosuvastatin mit Gemfibrozil (1,9-fache Erhöhung) und eine 10-mg-Dosis Rosuvastatin mit einem Atazanavir/Ritonavir-Kombinationspräparat (3,1-fache Erhöhung).

Siehe Tabelle 1

Die folgenden Arzneimittel/Kombinationen hatten bei gleichzeitiger Anwendung keine klinisch signifikante Auswirkung auf das AUC-Verhältnis von Rosuvastatin:
Aleglitazar 0,3 mg, Dosierung über 7 Tage; Fenofibrat 67 mg, Dosierung über 7 Tage dreimal täglich; Fluconazol 200 mg, Dosierung über 11 Tage einmal täglich; Fosamprenavir 700 mg/Ritonavir 100 mg, Dosierung über 8 Tage zweimal täglich; Ketoconazol 200 mg, Dosierung über 7 Tage zweimal täglich; Rifampicin 450 mg, Dosierung über 7 Tage einmal täglich; Silymarin 140 mg, Dosierung über 5 Tage dreimal täglich.

Kinder und Jugendliche

Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Tabelle 1: Auswirkungen von gemeinsam verabreichten Arzneimitteln auf die Rosuvastatin-Exposition (AUC; in absteigender Reihenfolge) auf Basis veröffentlichter klinischer Studien

2-fache oder mehr als 2-fache Erhöhung der AUC von Rosuvastatin		
Dosis-Regime des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels	**Dosis-Regime von Rosuvastatin**	**Veränderung der Rosuvastatin-AUC***
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg–100 mg–100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) einmal täglich für 15 Tage	10 mg einmal täglich	7,4-fach ↑
Ciclosporin 75 mg bis 200 mg zweimal täglich, 6 Monate	10 mg einmal täglich, 10 Tage	7,1-fach ↑
Darolutamid 600 mg zweimal täglich, 5 Tage	5 mg, Einzeldosis	5,2-fach ↑
Regorafenib 160 mg einmal täglich, 14 Tage	5 mg, Einzeldosis	3,8-fach ↑
Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich, 8 Tage	10 mg, Einzeldosis	3,1-fach ↑
Velpatasvir 100 mg einmal täglich	10 mg, Einzeldosis	2,7-fach ↑
Ombitasvir 25 mg/Paritaprevir 150 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich/Dasabuvir 400 mg zweimal täglich, 14 Tage	5 mg, Einzeldosis	2,6-fach ↑
Grazoprevir 200 mg/Elbasvir 50 mg einmal täglich, 11 Tage	10 mg, Einzeldosis	2,3-fach ↑
Glecaprevir 400 mg/Pibrentasvir 120 mg einmal täglich, 7 Tage	5 mg einmal täglich, 7 Tage	2,2-fach ↑
Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 17 Tage	20 mg einmal täglich, 7 Tage	2,1-fach ↑
Clopidogrel 300 mg Initialdosis, gefolgt von 75 mg alle 24 Stunden	20 mg, Einzeldosis	2-fach ↑
Gemfibrozil 600 mg zweimal täglich, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	1,9-fach ↑
Weniger als 2-fache Erhöhung der AUC von Rosuvastatin		
Dosis-Regime des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels	**Dosis-Regime von Rosuvastatin**	**Veränderung der Rosuvastatin-AUC***
Eltrombopag 75 mg einmal täglich, 5 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,6-fach ↑
Darunavir 600 mg/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 7 Tage	10 mg einmal täglich, 7 Tage	1,5-fach ↑
Tipranavir 500 mg/Ritonavir 200 mg zweimal täglich, 11 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,4-fach ↑
Dronedaron 400 mg zweimal täglich	Nicht verfügbar	1,4-fach ↑
Itraconazol 200 mg einmal täglich, 5 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,4-fach ↑**
Ezetimib 10 mg einmal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich, 14 Tage	1,2-fach ↑**
Abnahme der AUC von Rosuvastatin		
Dosis-Regime des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels	**Dosis-Regime von Rosuvastatin**	**Veränderung der Rosuvastatin-AUC***
Erythromycin 500 mg viermal täglich, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	20 % ↓
Baicalin 50 mg dreimal täglich, 14 Tage	20 mg, Einzeldosis	47 % ↓

* Die als x-fache Veränderung angeführten Daten stellen ein einfaches Verhältnis zwischen der gemeinsamen Gabe und der alleinigen Gabe von Rosuvastatin dar. Die in % angeführten Veränderungen stellen den prozentualen Unterschied verglichen mit der alleinigen Gabe von Rosuvastatin dar.
Ein Anstieg wird mit „↑“ dargestellt, keine Veränderung mit „↔“, eine Abnahme mit „↓“.

** Mehrere Wechselwirkungsstudien wurden mit Rosuvastatin in unterschiedlichen Dosierungen durchgeführt. Die Tabelle zeigt das jeweils signifikanteste Verhältnis an.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden.

Schwangerschaft

Rosuvastatin:
Da Cholesterin und andere Produkte der Cholesterinbiosynthese für die Entwicklung des Fötus notwendig sind, überwiegt das von der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase potenziell ausgehende Risiko den Nutzen einer Behandlung während der Schwangerschaft. Tierexperimentelle Studien erbrachten begrenzte Anzeichen einer Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Falls eine Patientin während der Anwendung von Rosuvastatin/Ezetimib Elpen schwanger wird, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.

Ezetimib:
Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ezetimib während einer Schwangerschaft vor.
Tierstudien zur Monotherapie mit Ezetimib lassen keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Rosuvastatin:
Rosuvastatin wird in die Milch von Ratten ausgeschieden. Es liegen keine Daten bezüglich der Ausscheidung von Rosuvastatin in die menschliche Muttermilch vor (siehe Abschnitt 4.3).

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

Fertilität

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

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

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss 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 Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu untersuchen. Beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen sollte jedoch berücksichtigt werden, dass während der Behandlung Schwindel auftreten kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die mit Rosuvastatin beobachteten Nebenwirkungen sind üblicherweise leicht und vorübergehend. In kontrollierten klinischen Studien wurden weniger als 4 % der mit Rosuvastatin behandelten Patienten aufgrund von Nebenwirkungen aus der Studie genommen.

In klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 112 Wochen wurden täglich 10 mg Ezetimib an 2.396 Patienten allein, an 11.308 Patienten zusammen mit einem Statin und an 185 Patienten zusammen mit Fenofibrat gegeben. Nebenwirkungen waren normalerweise leicht ausgeprägt und vorübergehender Natur. Die Gesamtinzidenz der Nebenwirkungen war zwischen Ezetimib und Placebo ähnlich. Ebenso war die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen zwischen Ezetimib und Placebo vergleichbar.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind wie folgt definiert:
Häufig (≥ 1/100, < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); Sehr selten (< 1/10.000); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 2

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern neigt die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen zur Dosisabhängigkeit.

Tabelle 2

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie[2]		Thrombozytopenie[5]
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Angioödem[2]		Überempfindlichkeit (einschließlich Ausschlag, Urtikaria, Anaphylaxie und Angioödem)[5]
Endokrine Erkrankungen	Diabetes mellitus[1,2]				
Augenerkrankungen					Okuläre Myasthenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		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 Schlaflosigkeit und Alpträume)[2], Schwindelgefühl[5], Parästhesie[5], Myasthenia gravis
Gefäßerkrankungen		Hitzewallung[3], Hypertonie[3]			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten[3]			Husten[2], Dyspnoe[2,5]

Fortsetzung der Tabelle 2 auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle 2

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation[2], Übelkeit[2], Abdominalschmerz[2,3], Diarrhö[3], Flatulenz[3]	Dyspepsie[3], gastroösophageale Refluxerkrankung[3], Übelkeit[3], Mundtrockenheit[4], Gastritis	Pankreatitis[2]		Diarrhö[2], Pankreatitis[5], Obstipation[5]
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte hepatische Transaminasen[2]	Ikterus[2], Hepatitis[2]	Hepatitis[5], Cholelithiasis[5], Cholezystitis[5]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus[2,4], Ausschlag[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], Muskelspasmen[3]; Nackenschmerzen[3], Rückenschmerzen[4]; Muskelschwäche[4], Schmerzen in einer Extremität[4]	Myopathie (einschließlich Myositis)[2], Rhabdomyolyse[2], Lupus-ähnliches Syndrom[2], Muskelriss[2]	Arthralgie[2]	Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie[2], Sehnenerkrankungen, manchmal kompliziert durch Riss[2], Arthralgie[5], Myalgie[5]; Myopathie/ Rhabdomyolyse[5] (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Hämaturie[2]	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Gynäkomastie[2]	
Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie[2], Ermüdung[3]	Brustkorbschmerz[3], Schmerz[3], Asthenie[4]; peripheres Ödem[4]			Ödem[2], Asthenie[5]
Untersuchungen	ALT und/oder AST erhöht[4]	Blut-CPK erhöht[3], Gamma-Glutamyltransferase erhöht[3], anomaler Leberfunktionstest[3]			

[1] Die Häufigkeit hängt von der Anwesenheit oder Abwesenheit von Risikofaktoren ab (Nüchternblutglucose ≥ 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 bei einer größeren Inzidenz als Placebo (N = 1.159) beobachtet.

[4] Ezetimib bei gleichzeitiger Gabe mit einem Statin. Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die Ezetimib gemeinsam mit einem Statin einnahmen (N = 11.308) und bei einer größeren Inzidenz als mit allein eingenommenem Statin (N = 9.361).

[5] Zusätzliche Nebenwirkungen von Ezetimib, die in der Post-Marketing-Erfahrung berichtet wurden (mit oder ohne Statin). Da diese unerwünschten Erfahrungen aufgrund von Spontanmeldungen ermittelt wurden, ist ihre tatsächliche Häufigkeit nicht bekannt und kann nicht geschätzt werden.

Auswirkungen auf die Nieren: Bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, wurde eine mit Teststreifen diagnostizierte Proteinurie, meist tubulärer Genese, beobachtet. Ein Anstieg des Harnproteins von 0 oder Spuren auf ++ oder mehr zu irgendeinem Zeitpunkt wurde während der Behandlung mit 10 mg und 20 mg Rosuvastatin bei weniger als 1 % der Patienten und bei ungefähr 3 % der Patienten, die mit 40 mg Rosuvastatin behandelt wurden, gesehen. Eine geringe Zunahme der Abweichung von 0 oder Spuren auf + wurde bei der 20-mg-Dosierung 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 lieferten bisher keine Belege, die auf einen Kausalzusammenhang zwischen der Proteinurie und einer akuten oder fortschreitenden Nierenerkrankung hinweisen.

Bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, wurde Hämaturie beobachtet. Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass die Häufigkeit gering ist.

Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur: Bei allen Dosierungen von Rosuvastatin, insbesondere bei Dosierungen > 20 mg Rosuvastatin, wurde über Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur der behandelten Patienten berichtet, z. B. Myalgie, Myopathie

(einschließlich Myositis) und selten Rhabdomyolyse mit und ohne akuter Niereninsuffizienz.

Bei Patienten, die Rosuvastatin einnahmen, wurde ein dosisabhängiger Anstieg der CK-Werte beobachtet. Diese Veränderungen waren in der Mehrheit der Fälle geringfügig, asymptomatisch und vorübergehend. Wenn die CK-Werte erhöht sind (> 5×ULN), sollte die Behandlung abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:
- Sexuale Funktionsstörung
- Ausnahmefälle von interstitielle Lungenkrankheit, besonders bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.4)

Die Häufigkeit von Meldungen über Rhabdomyolyse sowie schwerwiegende renale und hepatische Nebenwirkungen (zumeist erhöhte Lebertransaminasen) ist bei der 40-mg-Dosis Rosuvastatin erhöht.

Laborwerte
In kontrollierten klinischen Monotherapie-Studien war die Inzidenz klinisch bedeutender Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT und/oder AST ≥ 3×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 nur mit einem Statin behandelt wurden. Diese Erhöhungen waren im Allgemeinen asymptomatisch, standen nicht im Zusammenhang mit einer Cholestase und kehrten nach Absetzen der Therapie oder im Laufe der Behandlung auf den Ausgangswert zurück (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien wurde über CPK ≥ 10×ULN bei 4 von 1.674 Patienten (0,2 %) unter Ezetimib allein im Vergleich zu 1 von 786 Patienten (0,1 %) unter Placebo, sowie bei 1 von 917 Patienten (0,1 %) unter Ezetimib mit einem Statin im Vergleich zu 4 von 929 Patienten (0,4 %) unter einem Statin allein, berichtet. Ezetimib wurde nicht mit einem gegenüber dem jeweiligen Kontrollarm (Placebo oder Statin allein) erhöhten Auftreten einer Myopathie oder Rhabdomyolyse assoziiert (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rosuvastatin/Ezetimib Elpen bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Rosuvastatin: In einer 52-wöchigen klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen wurde ein Anstieg des CK-Wertes von > 10×ULN und das Auftreten von Muskelsymptomen nach sportlicher Betätigung oder gesteigerter körperlicher Aktivität im Vergleich zu Erwachsenen häufiger beobachtet. Ansonsten war das Sicherheitsprofil von Rosuvastatin bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit dem bei Erwachsenen.

Ezetimib: 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 (≥ 3×ULN in Folge) bei 1,1 % (1 Patient) der Patienten unter Ezetimib im Vergleich zu 0 % der Patienten in der Placebogruppe beobachtet. Es traten keine CPK-Erhöhungen (≥ 10×ULN) auf. Es wurden keine Fälle von Myopathie berichtet.
In einer separaten Studie mit heranwachsenden Patienten (10 bis 17 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n = 248) wurden Erhöhungen von ALT und/oder AST (≥ 3×ULN, in Folge) bei 3 % (4 Patienten) der Patienten unter Ezetimib/Simvastatin beobachtet, im Vergleich zu 2 % (2 Patienten) unter Simvastatin-Monotherapie; für CPK-Erhöhungen (≥ 10×ULN) lagen diese Werte bei 2 % (2 Patienten) bzw. bei 0 %. Es wurden keine Fälle von Myopathie berichtet. Diese Studien waren nicht zum Vergleich seltener Nebenwirkungen geeignet.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

Ezetimib:
In klinischen Studien wurde die Einnahme von 50 mg Ezetimib/Tag bei 15 gesunden Probanden bis zu 14 Tage lang oder die Einnahme von 40 mg Ezetimib/Tag bei 18 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie bis zu 56 Tage lang im Allgemeinen gut vertragen. Bei Tieren wurden nach oral gegebenen Einzeldosen von 5.000 mg Ezetimib/kg an Ratten und Mäusen sowie von 3.000 mg Ezetimib/kg an Hunden keine toxischen Effekte beobachtet.
Einige Fälle von Überdosierung mit Ezetimib wurden berichtet; meistens traten keine Nebenwirkungen auf. Die berichteten Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend.

Rosuvastatin:
Leberfunktion und CK-Spiegel sollten überwacht werden. Es ist unwahrscheinlich, dass eine Hämodialyse von Nutzen ist.

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/Ezetimib Elpen enthält Ezetimib und Rosuvastatin, zwei lipidsenkende Verbindungen mit komplementären Wirkmechanismen. Rosuvastatin/Ezetimib Elpen reduziert erhöhtes Gesamtcholesterin (Gesamt-C), Cholesterin niedriger Dichte (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C), Apolipoprotein B (ApoB), Triglyceride (TG) und Cholesterin nicht-hoher Dichte (*non-high-density lipoprotein cholesterol*, non-HDL-C) und erhöht Cholesterin hoher Dichte (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDL-C) durch doppelte Hemmung der Cholesterinabsorption und -synthese.

Rosuvastatin
Wirkmechanismus

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 die Aufnahme und der Abbau von LDL beschleunigt werden und es hemmt die Synthese von VLDL in der Leber. Dadurch wird die Gesamtanzahl der VLDL- und LDL-Partikel reduziert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Rosuvastatin senkt erhöhte LDL-Cholesterin-, Gesamtcholesterin- und Triglyceridwerte und erhöht HDL-Cholesterin. Außerdem senkt es ApoB, non-HDL-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 non-HDL-C/HDL-C sowie ApoB/ApoA-I.

Dosisabhängiges Ansprechen bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa und IIb)

(angepasste mittlere Veränderung vom Ausgangswert in Prozent)

Siehe Tabelle 3

Eine therapeutische Wirkung wird innerhalb 1 Woche nach Beginn der Therapie erzielt, und 90 % des maximalen Ansprechens wird in 2 Wochen erreicht. Ein maximales An-

Tabelle 3

Dosis	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	non-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

sprechen wird gewöhnlich in 4 Wochen erreicht und bleibt danach erhalten.

Ezetimib

Wirkmechanismus

Ezetimib gehört einer neuen Klasse von lipidsenkenden Stoffen an, die selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmen. Ezetimib ist nach oraler Einnahme wirksam, seine Wirkungsweise unterscheidet sich von der anderer Klassen cholesterinsenkender Stoffe (z. B. Statine, Gallensäurebinder [Harze], Fibrinsäurederivate und Pflanzenstanole). Auf molekularer Ebene greift Ezetimib am Sterol-transporter an, dem Niemann-Pick-C1-Like 1 (NPC1L1), der für die intestinale Aufnahme von Cholesterin und Phytosterinen verantwortlich ist.

Ezetimib lagert sich am Bürstensaum des Dünndarms an und hemmt die Cholesterinresorption, was zu einem verminderten Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber führt. Statine reduzieren die Cholesterinsynthese in der Leber, und gemeinsam führen diese unterschiedlichen Wirkungsmechanismen zu einer komplementären Cholesterinsenkung. In einer zweiwöchigen klinischen Studie an 18 Patienten mit Hypercholesterinämie hemmte Ezetimib im Vergleich zu Placebo die intestinale Cholesterinresorption um ca. 54 %.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Epidemiologische Studien ergaben einen direkten Zusammenhang zwischen der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität und den Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinwerten und einen inversen Zusammenhang mit dem HDL-Cholesterinwert. Die gemeinsame Verabreichung von Ezetimib mit einem Statin ist bei Patienten mit koronaren Herzerkrankungen und ACS in der Vorgeschichte wirksam bei der Verringerung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse.

Gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Ezetimib

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 stabilen Rosuvastatin-Behandlung verglichen mit der Auftitrierung von Rosuvastatin von 5 auf 10 mg oder von 10 auf 20 mg (n = 440). Die gepoolten Daten zeigten, dass die zusätzliche Gabe von Ezetimib zu stabilem Rosuvastatin 5 mg oder 10 mg das LDL-Cholesterin um 21 % reduzierte. Im Gegensatz dazu reduzierte eine Verdoppelung der Rosuvastatin-Dosis auf 10 mg oder 20 mg das LDL-Cholesterin um 5,7 % (Unterschied zwischen den Gruppen von 15,2 %, p < 0,001).
Einzeln betrachtet 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 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 Rosuvastatin/Ezetimib Elpen eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von erhöhtem Cholesterin gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Kombinationsbehandlung von Rosuvastatin und Ezetimib

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

Rosuvastatin

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

Verteilung: Rosuvastatin wird größtenteils 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-Desmethyl-Metabolit ist etwa 50 % weniger wirksam als Rosuvastatin, während die Laktonform als klinisch unwirksam angesehen wird. Mehr als 90 % der zirkulierenden HMG-CoA-Reduktasehemmer-Aktivität wird Rosuvastatin zugeschrieben.

Elimination: Annähernd 90 % der Rosuvastatin-Dosis wird unverändert im Stuhl ausgeschieden (bestehend aus resorbiertem und nicht resorbiertem aktivem Wirkstoff), und der Rest wird über den Harn 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-Reduktasehemmern ist bei der Aufnahme von Rosuvastatin durch die Leber der Membrantransporter OATP-C beteiligt. Dieser Transporter ist bei der Eliminierung 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 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 Patienten mit Dyslipidämie (siehe „Kinder und Jugendliche" weiter unten).

Abstammung: Pharmakokinetische Studien zeigen bei Asiaten (Japaner, Chinesen, Philippiner, Vietnamesen und Koreaner) eine etwa 2-fache Erhöhung der mittleren AUC und c_{max} verglichen mit Kaukasiern. Inder zeigten eine ungefähr 1,3-fache Erhöhung der mittleren AUC und c_{max}.
Eine pharmakokinetische Analyse zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Gruppen mit kaukasischem und afroamerikanischem Ursprung.

Nierenfunktionsstörungen: 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-Desmethyl-Metaboliten. Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung (CrCl < 30 ml/min) zeigten eine 3-fache Zunahme der Plasmakonzentration und eine 9-fache Erhöhung der N-Desmethyl-Metabolit-Konzentration im Vergleich zu gesunden Freiwilligen. Steadystate Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin bei Patienten unter Hämodialyse waren ca. 50 % höher als im Vergleich zu gesunden Freiwilligen.

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

Genetische Polymorphismen: An der Disposition von HMG-CoA-Reduktasehemmern, einschließlich Rosuvastatin, sind OATP1B1- und BCRP-Transportproteine beteiligt. Bei Patienten mit genetischen Polymorphismen der Gene SLCO1B1 (OATP1B1) und/oder ABCG2 (BCRP) besteht das Risiko einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin. Die individuellen Polymorphismen SLCO1B1 c.521CC und ABCG2 c.421AA sind im Vergleich zu den Genotypen SLCO1B1 c.521TT oder ABCG2 c.421CC mit einer höheren Bioverfügbarkeit (AUC) von Rosuvastatin verbunden. Diese spezifische Genotypisierung wurde in der klinischen Praxis nicht erwiesen, aber für Patienten, die bekanntermaßen diese Arten von Polymorphismen haben, wird eine geringere Tagesdosis von Rosuvastatin/Ezetimib Elpen empfohlen.

Kinder und Jugendliche: Zwei Studien zur Pharmakokinetik mit Rosuvastatin (als Tabletten verabreicht) 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 im Hinblick auf Dosis und Zeit über einen Zeitraum von 2 Jahren vorhersehbar.

Ezetimib
Resorption: Nach oraler Gabe wird Ezetimib rasch resorbiert und weitgehend zu einem pharmakologisch aktiven Phenol-Glukuronid (Ezetimib-Glukuronid) konjugiert. Die mittlere Plasmaspitzenkonzentration (c_{max}) wird für Ezetimib-Glukuronid nach 1 bis 2 Stunden und für Ezetimib nach 4 bis 12 Stunden 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 in 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 wichtigsten im Plasma nachgewiesenen, vom Arzneimittel abgeleiteten Substanzen, wobei ca. 10 – 20 % der Gesamtwirkstoffkonzentration im Plasma auf Ezetimib und ca. 80 – 90 % auf Ezetimib-Glukuronid entfallen. Ezetimib und Ezetimib-Glukuronid werden langsam aus dem Plasma mit Hinweisen auf einen signifikanten enterohepatischen Kreislauf ausgeschieden. Die Halbwertszeit von Ezetimib und Ezetimib-Glukuronid beträgt ca. 22 Stunden.

Elimination: Nach oraler Gabe von ^{14}C-Ezetimib (20 mg) an menschliche 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 im Stuhl 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 (≥ 65 Jahren) etwa doppelt so hoch wie bei jüngeren Patienten (18 bis 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 von Gesamt-Ezetimib sind bei Frauen etwas höher (ca. 20 %) als bei Männern. Bei der Behandlung mit Ezetimib sind sowohl die Senkung des LDL-Cholesterinwerts als auch das Sicherheitsprofil bei Männern und Frauen vergleichbar. Daher ist keine geschlechtsspezifische Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung: Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung (n = 8; mittlere Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min/1,73 m^2) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib im Vergleich zu der bei gesunden Probanden (n = 9) um das ca. 1,5-Fache vergrößert. Diesem Ergebnis wird keine klinische Bedeutung beigemessen. Daher ist keine Dosisanpassung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich.
Ein zusätzlicher Patient in dieser Studie (nach Nierentransplantation unter multipler Arzneimitteltherapie, u. a. Ciclosporin) hatte eine 12-fach höhere Gesamt-Ezetimib-Exposition.

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

Kinder und Jugendliche: Die Pharmakokinetik von Ezetimib ist bei Kindern ≥ 6 Jahren ähnlich wie bei Erwachsenen. Pharmakokinetische Daten für Kinder < 6 Jahren liegen nicht vor. Die klinischen Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen beziehen sich auf Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder Sitosterolämie.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Koadministrationsstudien mit Ezetimib und Statinen wurden im Wesentlichen toxische Effekte beobachtet, die für die Behandlung mit Statinen typisch sind. Manche toxischen Effekte waren stärker ausgeprägt als bei Monotherapie mit Statinen. Dies wird auf pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen bei Koadministrationsbehandlung zurückgeführt. Derartige Interaktionen traten in den klinischen Studien nicht auf.
Myopathien traten bei Ratten nur bei Exposition mit Dosen auf, die um ein Vielfaches über der humantherapeutischen Dosis lagen (ca. 20-facher AUC-Level für Statine und 500- bis 2.000-facher AUC-Level für die aktiven Metaboliten).
In einer Reihe von *In-vivo-* und *In-vitro*-Assays zeigte Ezetimib allein oder zusammen mit Statinen kein genotoxisches Potenzial. Kanzerogenitätslangzeitstudien mit Ezetimib verliefen negativ.
Die gleichzeitige Gabe von Ezetimib und Statinen war bei Ratten nicht teratogen. Bei trächtigen Kaninchen wurde eine geringe Anzahl von Skelettmissbildungen (Blockwirbelbildung an Brust- und Schwanzwirbeln, verminderte Anzahl an Schwanzwirbeln) beobachtet.

Rosuvastatin: Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Spezifische Untersuchungen zum Einfluss auf hERG wurden nicht evaluiert. Folgende Schadwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf: In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe wurden histopathologische Leberveränderungen, die wahrscheinlich auf die pharmakologische Wirkung von Rosuvastatin zurückzuführen sind, bei Mäusen, Ratten, in geringerem Maße mit Auswirkungen in der Gallenblase bei Hunden, nicht aber bei Affen, beobachtet. Darüber hinaus wurde bei höheren Dosierungen eine Hodentoxizität bei Affen und Hunden beobachtet. Bei Ratten zeigte sich eine Reproduktionstoxizität mit reduzierter Wurfgröße, vermindertem Wurfgewicht und einer geringeren Überlebensrate der Jungtiere. Diese Effekte wurden bei maternaltoxischen Dosen beobachtet, bei denen die systemische Exposition ein Mehrfaches über dem therapeutischen Expositionsspiegel lag.

Ezetimib: In Tierstudien zur chronischen Toxizität von Ezetimib wurden keine Zielorgane für toxische Wirkungen identifiziert. Bei

Hunden war nach 4-wöchiger Behandlung mit Ezetimib (≥ 0,03 mg/kg/Tag) die Cholesterinkonzentration in der Blasengalle um das 2,5- bis 3,5-Fache erhöht. In einer Studie an Hunden über ein Jahr wurde bei Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag jedoch keine erhöhte Inzidenz von Cholelithiasis oder anderen hepatobiliären Effekten beobachtet. Die Bedeutung dieser Daten für den Menschen ist nicht bekannt. Ein lithogenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung von 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 gleichzeitige Gabe von Ezetimib mit Lovastatin führte zu embryoletalen Effekten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Povidon
Natriumdodecylsulfat
Mikrokristalline Cellulose PH102
Hypromellose (2910)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 5 mg/10 mg
Opadry Yellow 02F220026
bestehend aus:
Hypromellose (2910)
Macrogol 4000
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Talkum
Eisen(III)-oxid (E 172)

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 10 mg/10 mg
Opadry Beige 02F270003
bestehend aus:
Hypromellose (2910)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Macrogol 4000
Talkum

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 20 mg/10 mg
VIVACOAT PC-2P-308
bestehend aus:
Hypromellose (6)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 4000
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Talkum

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 40 mg/10 mg
Opadry White OY-L-28900
bestehend aus:
Hypromellose (2910)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 4000
Lactose-Monohydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Aluminium/PVC-Aluminium Blisterpackungen verpackt in Kartons.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Elpen Pharmaceutical Co. Inc.
95 Marathonos Ave.
19009, Pikermi Attiki
Griechenland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 5 mg/10 mg:
2202637.00.00
Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 10 mg/10 mg:
2202638.00.00
Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 20 mg/10 mg:
2202639.00.00
Rosuvastatin/Ezetimib Elpen 40 mg/10 mg:
2202640.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

13.01.2020

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt