

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Rosazimib® 5 mg/10 mg Filmtabletten
 Rosazimib® 10 mg/10 mg Filmtabletten
 Rosazimib® 15 mg/10 mg Filmtabletten
 Rosazimib® 20 mg/10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

15 mg/10 mg: Jede Filmtablette enthält 15 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Hemicalcium) und 10 mg Ezetimib.

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

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede 5 mg/10 mg-Filmtablette enthält 62,86 mg Lactose.

Jede 10 mg/10 mg-Filmtablette enthält 62,85 mg Lactose.

Jede 15 mg/10 mg-Filmtablette enthält 62,84 mg Lactose.

Jede 20 mg/10 mg-Filmtablette enthält 62,85 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten (Tablette)

5 mg/10 mg: Weiße bis gebrochen weiße, runde, leicht bikonvexe Filmtablette und der Prägung „R1“ auf einer Tablettenseite, Durchmesser der Tablette: ca. 10 mm

10 mg/10 mg: Blass bräunlich-gelbe bis blass braun-gelbe, runde, leicht bikonvexe Filmtablette und der Prägung „R2“ auf einer Tablettenseite, Durchmesser der Tablette: ca. 10 mm

15 mg/10 mg: Blass pink-orange, runde, leicht bikonvexe Filmtablette und der Prägung „R3“ auf einer Tablettenseite, Durchmesser der Tablette: ca. 10 mm

20 mg/10 mg: Blass pinke, runde, leicht bikonvexe Filmtablette und der Prägung „R4“ auf einer Tablettenseite, Durchmesser der Tablette: ca. 10 mm

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Primäre Hypercholesterinämie / Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

Rosazimib ist als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder homozygoter familiärer Hypercholesterinämie begleitend zu einer Diät und anderen nicht-medikamentösen Therapien (z.B. sportlicher Betätigung, Gewichtsreduktion) angezeigt, wenn die Patienten ausreichend durch die gleichzeitige Gabe der Monokomponenten als Einzeltabletten in gleicher Dosisstärke wie im Kombinationspräparat kontrolliert werden.

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

Rosazimib ist als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten angezeigt, die ausreichend durch die gleichzeitige Gabe von Rosuvastatin und Ezetimib als Einzeltabletten in gleicher Dosisstärke wie im Kombinationspräparat zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, kontrolliert werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der Patient sollte vor Behandlungsbeginn auf eine übliche cholesterinsenkende Diät eingestellt werden, die während des gesamten Behandlungszeitraums fortgesetzt werden sollte.

Die empfohlene Dosis von Rosazimib beträgt einmal täglich eine Tablette.

Bevor auf Rosazimib umgestellt wird, sollten die Patienten auf die geeignete Dosis der gleichzeitig eingenommenen Monokomponenten eingestellt sein. Zum Zeitpunkt des Wechsels sollte die Dosisstärke von Rosazimib der Dosisstärke der gleichzeitig eingenommenen Monokomponenten entsprechen.

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

Gleichzeitige Anwendung von Gallensäurebindern

Rosazimib sollte entweder ≥ 2 Stunden vor oder ≥ 4 Stunden nach der Gabe eines Gallensäurebinders eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen Ältere Patienten

Für Patienten über 70 Jahre wird eine Anfangsdosis von 5 mg Rosuvastatin pro Tag empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Davon abgesehen ist eine altersabhängige Dosisanpassung nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) ist 5 mg Rosuvastatin pro Tag. Die Anwendung von Rosazimib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist für alle Dosierungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 5–6) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Für Patienten mit mäßiger (Child-Pugh-Score 7–9) oder schwerer (Child-Pugh-Score > 9) Einschränkung der Leberfunktion wird die Behandlung mit Rosazimib nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Rosazimib ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.3).

Abstammung

Bei asiatischen Patienten wurde eine erhöhte systemische Bioverfügbarkeit beobachtet (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit asiatischer Abstammung ist 5 mg Rosuvastatin pro Tag.

Genetischer Polymorphismus

Es wurde gezeigt, dass die Genotypen SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC und ABCG2 (BCRP) c.421AA mit einer erhöhten Rosuvastatin-Exposition verbunden sind. Für Patienten mit dem Genotyp c.521CC oder c.421AA wird die Hälfte der üblicherweise empfohlenen Dosis und eine maximale Tagesdosis von 20 mg Rosazimib empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

Dosierung bei Patienten mit Prädisposition für Myopathie

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie ist 5 mg Rosuvastatin pro Tag (siehe Abschnitt 4.4).

Begleittherapie

Rosuvastatin ist ein Substrat verschiedener Transportproteine (z.B. OATP1B1 und BCRP). Das Risiko für eine Myopathie (einschließlich Rhabdomyolyse) ist erhöht, wenn Rosuvastatin gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln angewendet wird, die die Plasmakonzentration von Rosuvastatin aufgrund von Wechselwirkungen mit diesen Transportproteinen erhöhen können (z.B. Ciclosporin, Ticagrelor und bestimmte Proteasehemmer, einschließlich Kombinationen von Ritonavir mit Atazanavir, Lopinavir und/oder Tiplranavir; 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 erwogen werden. In Situationen, in denen die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Rosuvastatin nicht vermieden werden kann, sollten Nutzen und Risiko der gleichzeitigen Behandlung sowie Anpassungen der Rosuvastatin-Dosis sorgfältig geprüft werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rosazimib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Die Anwendung von Rosazimib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Rosazimib sollte einmal täglich zur selben Tageszeit zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Rosazimib ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder ungeklärter persistierender Erhöhung

der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serumtransaminase-Konzentration auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes.

- bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).
- bei Patienten mit Myopathie.
- bei Patienten, die gleichzeitig mit einer Kombination aus Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).
- bei Patienten, die gleichzeitig mit Ciclosporin behandelt werden.
- während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wirkungen 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. Proteinurie hat sich nicht als Anzeichen für eine akute oder fortschreitende Erkrankung der Nieren herausgestellt (siehe Abschnitt 4.8). Nach der Markteinführung wurden schwerwiegende renale Nebenwirkungen für die Dosis 40 mg 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.

Wirkungen auf die Skelettmuskulatur

Bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, wurde bei allen Dosierungen über Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur, z. B. Myalgie, Myopathie und selten Rhabdomyolyse berichtet, insbesondere bei Dosierungen über 20 mg Rosuvastatin.

Nach Markteinführung von Ezetimib wurden Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Die meisten Patienten, die eine Rhabdomyolyse entwickelten, nahmen gleichzeitig mit Ezetimib ein Statin ein. Jedoch wurde eine Rhabdomyolyse sehr selten unter Monotherapie mit Ezetimib sowie sehr selten nach Zugabe von Ezetimib zu Arzneimitteln berichtet, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko in Verbindung stehen. Bei Verdacht auf eine Myopathie aufgrund muskulärer Symptomatik oder bei Diagnose einer Myopathie durch Erhöhungen der Kreatin-Phosphokinase (CPK) über dem Zehnfachen des oberen Normwertes sollten Ezetimib und die Begleittherapie mit einem Statin und/oder anderen Arzneimitteln, die ein Rhabdomyolyserisiko beinhalten, sofort abgesetzt werden. Alle Patienten, die auf Rosazimib eingestellt werden, sollten über das Risiko einer Myopathie aufgeklärt und aufgefordert 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). Rosazimib sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

Creatinkinase-Bestimmung

Die Konzentration der Creatinkinase (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 wesentlich erhöht sind (um mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes), sollte innerhalb von 5 bis 7 Tagen eine Messung zur Bestätigung der Ergebnisse durchgeführt werden. Wenn der Wiederholungstest die CK-Ausgangswerte, die größer als das 5-Fache des oberen Normwertes sind, bestätigt, darf die Behandlung nicht begonnen werden.

Vor der Behandlung

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer sollte Rosazimib bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Myopathie/Rhabdomyolyse nur mit Vorsicht verschrieben werden. Solche Faktoren sind unter anderem:

- Nierenfunktionsstörungen
- Hypothyreose
- erbliche Muskelstörungen in der persönlichen oder familiären Anamnese
- Vorgeschichte muskulärer Toxizität mit einem anderen HMG-CoA-Reduktasehemmer oder einem Fibrat
- Alkoholmissbrauch
- Alter über 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 (um mehr als das 5-Fache) über dem oberen Normwert liegen, darf die Behandlung nicht begonnen werden.

Während der Behandlung

Die Patienten sollten angewiesen werden, unerklärliche Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder Krämpfe der Skelettmuskulatur unverzüglich zu melden, insbesondere wenn diese mit Unwohlsein oder Fieber einhergehen. Die CK-Spiegel sollten bei diesen Patienten gemessen werden. Die Therapie muss abgebrochen werden, wenn die CK-Spiegel wesentlich erhöht sind (um mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes) oder wenn die muskulären Symptome starke und anhaltende Beschwerden verursachen (selbst, wenn die CK-Werte weniger als das 5-Fache oder genau das 5-Fache des oberen Normwertes betragen). Wenn die Symptome abgeklungen sind und die CK-Werte wieder im Normbereich liegen, kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit Rosazimib oder einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer 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 der Behandlung mit Statinen, einschließlich Rosuvastatin, berichtet. IMNM ist klinisch durch eine proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Creatinkinase-Werte charakterisiert, die auch nach Absetzen der Statinbehandlung fortbesteht.

In klinischen Studien gab es bei einer 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-Reduktase-Hemmer zusammen mit Fibrinsäurederivaten (einschließlich Gemfibrozil), Ciclosporin, Nikotinsäure, Antimykotika vom Azol-Typ, Proteasehemmern oder Makrolidantibiotika erhielten. Gemfibrozil erhöht das Risiko einer Myopathie, wenn es gemeinsam mit bestimmten HMG-CoA-Reduktase-Hemmern gegeben wird. Daher wird die Kombination von Rosazimib und Gemfibrozil nicht empfohlen. Der Vorteil einer weiteren Senkung der Lipidwerte durch eine gemeinsame Anwendung von Rosazimib und 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 4.5 und 4.8).

Rosazimib sollte nicht bei Patienten mit akuten schweren 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).

Fusidinsäure

Rosazimib darf nicht zusammen mit systemischen Formulierungen von Fusidinsäure bzw. nicht vor Ablauf von 7 Tagen nach Beendigung einer Fusidinsäure-Behandlung angewendet werden. Bei Patienten, bei denen die systemische Anwendung von Fusidinsäure als unerlässlich angesehen wird, sollte die Behandlung mit einem Statin für die Dauer der Fusidinsäure-Behandlung unterbrochen werden. Es liegen Berichte über Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten vor, die Fusidinsäure und Statine in Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Patienten sollte geraten werden, umgehend einen Arzt zu konsultieren, wenn bei ihnen Symptome wie Muskelschwäche, -schmerz oder Schmerzempfindlichkeit der Muskeln auftreten.

Die Statintherapie kann nach Ablauf von 7 Tagen nach der letzten Fusidinsäure-Dosis wiederaufgenommen werden.

In Ausnahmesituationen, bei denen eine längere Therapiedauer mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, z. B. bei der Behandlung von schweren Infektionen, sollte die Notwendigkeit einer gleichzeitigen Be-

handlung von Rosazimib und Fusidinsäure nur von Fall zu Fall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung erwogen werden.

Wirkungen auf die Leber

So wie andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer sollte Rosazimib bei Patienten mit erheblichem Alkoholkonsum und/oder einer Lebererkrankung in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden.

Es wird empfohlen, vor sowie drei Monate nach Behandlungsbeginn mit Rosazimib Leberfunktionstests durchzuführen. Rosazimib muss abgesetzt oder in der Dosierung reduziert werden, wenn die Serumtransaminasen-Konzentration auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes ansteigt. Die nach Markteinführung registrierte Meldehäufigkeit für schwerwiegende hepatische Ereignisse (hauptsächlich erhöhte Lebertransaminase-Werte) war bei Anwendung der Dosis 40 mg erhöht.

Bei Patienten mit sekundärer Hypercholesterinämie, die durch eine Hypothyreose oder ein nephrotisches Syndrom hervorgerufen wird, sollte die zugrundeliegende Erkrankung behandelt werden, bevor eine Therapie mit Rosazimib begonnen wird.

In kontrollierten Studien wurden bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit einem Statin erhielten, Erhöhungen der Transaminasen (\geq dem Dreifachen des oberen Normwertes) beobachtet. Wenn Rosazimib gegeben wird, sollte die Leberfunktion bei Behandlungsbeginn überprüft werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ethnische Gruppe

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

Proteasehemmer

Eine erhöhte systemische Exposition 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 bei HIV-Patienten, die mit Proteasehemmern behandelt werden, berücksichtigt werden, als auch die potenzielle Erhöhung der Rosuvastatin-Plasmakonzentration, wenn die Rosuvastatin-Behandlung bei Patienten eingeleitet oder hochtitriert wird, die Proteasehemmer erhalten. Die gleichzeitige Einnahme mit bestimmten Proteasehemmern wird nicht empfohlen, es sei denn, die Rosuvastatin-Dosis wird angepasst (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

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 eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands (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 hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus 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/m², 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.

Fibrate

Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ezetimib zusammen mit Fibraten wurden nicht nachgewiesen.

Wenn bei einem Patienten unter Rosazimib 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).

Antikoagulantien

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

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 (siehe Abschnitt 4.8). 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 Rosazimib sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

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

Sonstige Bestandteile

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln:

Ciclosporin: Rosazimib ist kontraindiziert bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten (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 Tabelle 1). 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 Patient nach einer Nierentransplantation mit schwerer Niereninsuffizienz, der Ciclosporin und zahlreiche andere Arzneimittel erhielt, eine 12-fach größere Gesamt-Ezetimib-Exposition im Vergleich zu den anderen Kontrollpersonen, die ausschließlich Ezetimib bekamen auf. In einer zweiphasigen Crossover-Studie mit 12 gesunden Probanden führte die tägliche Anwendung von 20 mg Ezetimib über 8 Tage mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin an Tag 7 zu einer mittleren 15%igen Vergrößerung der AUC von Ciclosporin (Bereich von 10%iger Verkleinerung bis 51%iger Vergrößerung) verglichen mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin allein. Eine kontrollierte Studie zur Wirkung von gleichzeitig verabreichtem Ezetimib auf die Ciclosporin-Exposition bei nierentransplantierten Patienten wurde nicht durchgeführt.

Nicht empfohlene Kombinationen:

Proteasehemmer: Obwohl der genaue Mechanismus der Wechselwirkung unbekannt ist, kann die gleichzeitige Anwendung von Proteasehemmern die Rosuvastatin-Exposition stark erhöhen (siehe Tabelle 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 und 7-fachen Anstieg der AUC bzw. der C_{max} von Rosuvastatin assoziiert. 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).

Ticagrelor: Ticagrelor hemmt den BCRP-Transporter, wodurch die AUC von Rosuvastatin um das 2,6-fache ansteigt, was zu

einem erhöhten Risiko für Myopathie führen kann. Die Vorteile der Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse durch die Anwendung von Rosuvastatin sollten gegen die Risiken einer erhöhten Rosuvastatin-Plasmakonzentration abgewogen werden.

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

Fibrate: Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Gemfibrozil führte zu einem 2-fachen Anstieg der C_{max} und der AUC von Rosuvastatin (siehe Abschnitt 4.4).

Auf Grundlage von Ergebnissen spezifischer Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen sind keine relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Fenofibrat zu erwarten, es könnte jedoch eine pharmakodynamische Wechselwirkung eintreten. Gemfibrozil, Fenofibrat und andere Fibrate 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. Diese Patienten sollten ebenfalls mit der Dosis 5 mg beginnen.

Bei Patienten unter Fenofibrat und Ezetimib 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 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 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.

Fusidinsäure: Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Rosuvastatin und Fusidinsäure durchgeführt. Das Myopathie-Risiko, einschließlich Rhabdomyolyse, kann durch die gleichzeitige systemische Anwendung von Fusidinsäure mit Statinen erhöht sein. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung (sei es pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt oder beides) ist bisher nicht bekannt. Es liegen Berichte über Rhabdomyolyse (ein-

schließlich einiger Todesfälle) bei Patienten vor, die diese Kombination erhielten.

Wenn die Behandlung mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, sollte die Behandlung mit Rosuvastatin während der gesamten Dauer der Fusidinsäure-Behandlung unterbrochen werden. **Siehe auch Abschnitt 4.4.**

Weitere Wechselwirkungen:

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Rosuvastatin und 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.

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

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern 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 Normalized Ratio (INR) führen. Ein Absetzen oder eine Dosisreduzierung von Rosuvastatin können zu einer Verringerung der INR führen. In solchen Situationen ist eine angemessene Überwachung der INR wünschenswert.

Erythromycin: Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Erythromycin führte zu einer 20%igen Abnahme der AUC 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 P-450-Enzyme: Ergebnisse aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zeigen, dass Rosuvastatin auf Cytochrom P-450-Isoenzyme weder hemmend noch induzierend wirkt. Außerdem ist Rosuvastatin ein schlechtes Substrat für diese Isoenzyme. Daher sind keine Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten, die auf einen durch Cytochrom P-450 vermittelten Metabolismus basieren. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Rosuvastatin und 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.

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

Digoxin: Auf Grundlage von Ergebnissen spezifischer Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Digoxin zu erwarten.

Orale Kontrazeptiva/Hormonersatztherapie: Die gleichzeitige Gabe von Rosuvastatin und einem oralen Kontrazeptivum führte zu einem 26%igen bzw. 34%igen Anstieg der AUC von Ethinylestradiol- bzw. Norgestrel. Diese erhöhten Plasmakonzentrationen sollten bei der Wahl der Dosierung oraler Verhütungsmittel berücksichtigt werden. Es gibt keine pharmakokinetischen Daten von Patienten, die gleichzeitig Rosuvastatin und eine Hormonersatztherapie erhalten. Daher kann ein ähnlicher Effekt nicht ausgeschlossen werden. Die Kombination wurde jedoch vielfach von Frauen in klinischen Studien angewendet und gut vertragen.

Wechselwirkungen, die eine Dosisanpassung von Rosuvastatin 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, die ohne interagierende Arzneimittel eingenommen wurde, voraussichtlich nicht überschreitet, z. B. eine 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).

Wird beobachtet, dass ein Arzneimittel die AUC von Rosuvastatin um weniger als das 2-Fache erhöht, ist keine Erniedrigung der Anfangsdosis notwendig, aber bei Erhöhung der Rosuvastatin-Dosis über 20 mg ist Vorsicht geboten.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 5

Tabelle 1. Auswirkungen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf die Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin (AUC; gelistet nach abnehmendem Ausmaß) gemäß veröffentlichter klinischer Studien

| Erhöhung der AUC von Rosuvastatin um das 2-Fache oder mehr als das 2-Fache | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| 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, Einzeldosis | 7,4-fach ↑ |
| Ciclosporin 75 mg zweimal täglich 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 ↑ |
| Roxadustat 200 mg jeden zweiten Tag | 10 mg, Einzeldosis | 2,9-fach ↑ |
| Velpatasvir 100 mg einmal täglich | 10 mg, Einzeldosis | 2,7-fach ↑ |
| Momelotinib 200 mg einmal täglich, 6 Tage | 10 mg, Einzeldosis | 2,7-fach ↑ |
| Ticagrelor 90 mg zweimal täglich, 2 Tage | 10 mg, Einzeldosis | 2,6-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 ↑ |
| Teriflunomid, Leflunomid | Nicht verfügbar | 2,5-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 ↑ |
| Capmatinib 400 mg zweimal täglich | 10 mg, Einzeldosis | 2,1-fach ↑ |
| Clopidogrel 300 mg Initialdosis, gefolgt von 75 mg alle 24 Stunden | 20 mg, Einzeldosis | 2-fach ↑ |
| Tafamidis 61 mg zweimal täglich an den Tagen 1 und 2, gefolgt von einmal täglich an den Tagen 3 bis 9 | 10 mg, Einzeldosis | 2,0-fach ↑ |
| Fostamatinib 100 mg zweimal täglich | 20 mg, Einzeldosis | 2,0-fach ↑ |
| Gemfibrozil 600 mg zweimal täglich, 7 Tage | 80 mg, Einzeldosis | 1,9-fach ↑ |
| Febuxostat 120 mg einmal täglich | 10 mg, Einzeldosis | 1,9-fach ↑ |
| Erhöhung der AUC von Rosuvastatin um weniger als das 2-Fache | | |
| 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 ↑** |
| Verringerung 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 % ↓ |

* Daten mit Angabe von x-facher Veränderung stellen das einfache Verhältnis zwischen gleichzeitiger Gabe und Gabe von Rosuvastatin allein dar. Daten mit Angabe einer Veränderung in % stellen den prozentualen Unterschied bezogen auf Rosuvastatin allein dar.

Eine Erhöhung ist als "↑", eine Verminderung als "↓" gekennzeichnet.

** Es wurden mehrere Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit verschiedenen Rosuvastatin-Dosierungen durchgeführt. Die Tabelle zeigt die signifikantesten Verhältnisse.

AUC = area under curve, Fläche unter der Kurve

Die folgenden Arzneimittel/Kombinationen hatten keinen klinisch signifikanten Effekt auf das AUC-Verhältnis von Rosuvastatin bei gleichzeitiger Anwendung:

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.

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

Kinder und Jugendliche: Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Das Ausmaß der Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ist nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Rosazimib ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft

Frauen im gebärfähigen Alter müssen geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden. Da Cholesterin und andere Produkte der Cholesterinbiosynthese für die Entwicklung des Föten 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 dieses Arzneimittels schwanger wird, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.

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 Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Begrenzte Daten aus veröffentlichten Fallberichten weisen darauf hin, dass Rosuvastatin und Ezetimib in geringen Mengen in der Muttermilch vorhanden sind. Aufgrund des Wirkmechanismus von Rosuvastatin besteht ein potenzielles Risiko für schädliche Auswirkungen beim Säugling. Rosazimib ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zu den Auswirkungen von Ezetimib auf die menschliche Fertilität vor. Ezetimib hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten und bei höheren Dosierungen von Rosuvastatin

wurde eine Hodentoxizität bei Affen und Hunden beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien durchgeführt, um den Einfluss von Rosuvastatin oder Ezetimib auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu untersuchen. Jedoch sollte beim Führen von Fahrzeugen oder dem Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden, dass während der Behandlung über Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- 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)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Das Nebenwirkungsprofil von Rosuvastatin basiert auf Ergebnissen aus klinischen Studien und umfassenden Erfahrungswerten nach Markteinführung. Nebenwirkungen für Ezetimib wurden bei Patienten unter Ezetimib allein (n = 2.396) häufiger als unter Placebo (n = 1.159) oder bei Patienten unter Ezetimib zusammen mit einem Statin (n = 11.308) häufiger als unter einem Statin allein (n = 9.361) beobachtet. Nebenwirkungen zu

Ezetimib, die nach Markteinführung berichtet wurden, beziehen sich auf die Anwendung von Ezetimib allein oder zusammen mit einem Statin.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Siehe Tabelle 2

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern ist die Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Rosuvastatin oft dosisabhängig.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Wirkungen auf die Nieren: Bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, wurde eine mit Teststreifen diagnostizierte Proteinurie beobachtet. Ein Anstieg des Harnproteins (von 0 oder Spuren auf ++ oder mehr) zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung mit Dosierungen von 10 mg und 20 mg Rosuvastatin wurde bei weniger als 1 % der Patienten gesehen und bei ungefähr 3 % der Patienten, die mit 40 mg Rosuvastatin behandelt wurden. Eine geringfügig erhöhte Häufigkeit des Anstiegs des Harnproteins 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 eine Hämaturie beobachtet. Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass die Häufigkeit gering ist.

Tabelle 2. Nebenwirkungen auf Grundlage von Ergebnissen aus klinischen Studien und Erfahrungswerten nach Markteinführung

| MedDRA System-Organklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit | |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|
| | | Rosuvastatin | Ezetimib |
| <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> | Thrombozytopenie | Selten | Nicht bekannt |
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i> | Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Angioödem | Selten | – |
| | Überempfindlichkeit einschließlich Ausschlag, Urtikaria und Anaphylaxie | – | Nicht bekannt |
| <i>Endokrine Erkrankungen</i> | Diabetes mellitus ¹ | Häufig | – |
| <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> | Verminderter Appetit | – | Gelegentlich |
| <i>Psychiatrische Erkrankungen</i> | Depression | Nicht bekannt | Nicht bekannt |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i> | Kopfschmerzen | Häufig | Häufig |
| | Schwindel | Häufig | Nicht bekannt |
| | Polyneuropathie | Sehr selten | – |
| | Gedächtnisverlust | Sehr selten | – |
| | Periphere Neuropathie | Nicht bekannt | – |
| | Schlafstörungen (einschließlich Insomnie und Alpträume) | Nicht bekannt | – |
| | Myasthenia gravis | Nicht bekannt | – |
| <i>Augenerkrankungen</i> | Parästhesie | – | Gelegentlich |
| | Okuläre Myasthenie | Nicht bekannt | – |
| <i>Gefäßerkrankungen</i> | Hitzevallung, Hypertonie | – | Gelegentlich |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> | Husten | Nicht bekannt | Gelegentlich |
| | Dyspnoe | Nicht bekannt | Nicht bekannt |

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

| MedDRA System-Organklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit | |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|
| | | Rosuvastatin | Ezetimib |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Verstopfung | Häufig | Nicht bekannt |
| | Übelkeit | Häufig | Gelegentlich |
| | Bauchschmerzen | Häufig | Häufig |
| | Pankreatitis | Selten | Nicht bekannt |
| | Diarrhö | Nicht bekannt | Häufig |
| | Mundtrockenheit | – | Gelegentlich |
| | Gastritis | – | Gelegentlich |
| | Flatulenz | – | Häufig |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Dyspepsie, gastroösophageale Refluxerkrankung | – | Gelegentlich |
| | Erhöhte hepatische Transaminasen | Selten | – |
| | Gelbsucht | Sehr selten | – |
| | Hepatitis | Sehr selten | Nicht bekannt |
| | Cholelithiasis | – | Nicht bekannt |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Cholezystitis | – | Nicht bekannt |
| | Pruritis | Gelegentlich | Gelegentlich |
| | Hautausschlag (Rash) | Gelegentlich | Gelegentlich |
| | Urtikaria | Gelegentlich | Gelegentlich |
| | Stevens-Johnson-Syndrom | Nicht bekannt | – |
| | Erythema multiforme | – | Nicht bekannt |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen | Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) | Nicht bekannt | – |
| | Myalgie | Häufig | Häufig |
| | Myopathie (einschließlich Myositis) | Selten | Nicht bekannt |
| | Rhabdomyolyse | Selten | Nicht bekannt |
| | Arthralgie | Sehr selten | Gelegentlich |
| | Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie | Nicht bekannt | – |
| | Sehnenverletzung, gelegentlich mit Komplikationen durch Risse | Nicht bekannt | – |
| | Rückenschmerzen | – | Gelegentlich |
| | Muskuläre Schwäche | – | Gelegentlich |
| | Schmerzen in den Extremitäten | – | Gelegentlich |
| | Muskelspasmen, Nackenschmerzen | – | Gelegentlich |
| | Lupus-ähnliches Syndrom | Selten | – |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Muskelriss | Selten | – |
| | Hämaturie | Sehr selten | – |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Gynäkomastie | Sehr selten | – |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Asthenie | Häufig | Gelegentlich |
| | Ödeme | Nicht bekannt | – |
| | Peripheres Ödem | – | Gelegentlich |
| | Ermüdung (Fatigue) | – | Häufig |
| Untersuchungen | Schmerzen im Brustkorb, Schmerzen | – | Gelegentlich |
| | ALT und/oder AST erhöht | – | Häufig |
| | Kreatinphosphokinase (CPK) im Blut erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberfunktionstest anomal | – | Gelegentlich |

¹ Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyceridwerte, bestehende Hypertonie).

Wirkungen auf die Skelettmuskulatur: Bei allen Dosierungen von Rosuvastatin, insbesondere bei Dosierungen von mehr als 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 (um mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes), sollte die Behandlung abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungen auf die Leber: Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern 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:

- Störung der Sexualfunktion
- In Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4)

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

Laborwerte

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

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

Kinder und Jugendliche

In einer 52-wöchigen klinischen Studie mit Rosuvastatin mit Kindern und Jugendlichen wurde ein Anstieg des CK-Wertes um mehr als das 10-Fache des oberen Normwertes und das Auftreten von Muskelsymptomen nach sportlicher Betätigung und gesteigerter körperlicher Aktivität im Vergleich zu Erwachsenen häufiger beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Ansonsten war das Sicherheitsprofil von Rosuvastatin bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit dem bei Erwachsenen.

In einer Studie mit Ezetimib mit Kindern (6 bis 10 Jahre) mit heterozygoter familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie (n = 138) wurden Erhöhungen von ALT und/oder AST (\geq dem Dreifachen des oberen

Normwertes in Folge) bei 1,1% (1 Patient) der Patienten unter Ezetimib im Vergleich zu 0% der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es traten keine CPK-Erhöhungen (\geq dem Zehnfachen des oberen Normwertes) auf. 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 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.

Rosuvastatin

Es sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden und die CK-Werte sollten überwacht werden. Es ist unwahrscheinlich, dass eine Hämodialyse von Nutzen ist.

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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; Kombinationen verschiedener Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen ATC-Code: C10BA06

Rosuvastatin

Wirkmechanismus

Rosuvastatin ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase. Die-

ses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbestimmend die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym-A zu Mevalonat, eine Vorstufe von Cholesterin. Der primäre Wirkort von Rosuvastatin ist die Leber, das Zielorgan für die Cholesterinsenkung.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Rosuvastatin senkt erhöhte LDL-Cholesterin-, Gesamtcholesterin- und Triglyceridwerte und erhöht das HDL-Cholesterin. Außerdem senkt es die Plasmawerte von ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG und erhöht den von 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 von ApoB/ApoA-I.

Siehe Tabelle 3

Eine therapeutische Wirkung tritt innerhalb einer Woche nach Beginn der Therapie ein, und 90% des Maximaleffektes werden in zwei Wochen erreicht. Die maximale Wirkung wird gewöhnlich nach vier Wochen erreicht und bleibt danach erhalten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rosuvastatin ist bei erwachsenen Patienten mit Hypercholesterinämie mit und ohne Hypertriglyceridämie wirksam, unabhängig von Faktoren wie Abstammung, Geschlecht oder Alter. Das Gleiche gilt für spezielle Patientengruppen wie Diabetiker oder Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie.

Gepoolte Daten aus Phase-III-Studien haben gezeigt, dass Rosuvastatin bei einem Großteil der Patienten mit Hypercholesterinämie vom Typ IIa und IIb (mittlere LDL-C-Ausgangswerte ca. 4,8 mmol/l) wirksam ist, wobei die anerkannten Richtwerte der European Atherosclerosis Society (EAS; 1998) erreicht werden; ca. 80% der mit 10 mg Rosuvastatin behandelten Patienten erreichten die EAS-Richtwerte für die LDL-C-Konzentration (< 3 mmol/l).

In einer groß angelegten Studie an Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie erhielten 435 Patienten Rosuvastatin in Dosierungen von 20 mg bis 80 mg Rosuvastatin nach einem forcierten Titrationsdesign. Alle Dosen zeigten eine günstige Wirkung auf die Lipidparameter und die Therapieziele wurden erreicht. Nach einer Titration auf eine tägliche Dosis von 40 mg Rosuvastatin (12-wöchige Behandlung) war

Tabelle 3. Ansprechen von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa und IIb) auf die Behandlung (angepasste mittlere Veränderung vom Ausgangswert in Prozent)

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

der LDL-C-Wert um 53 % reduziert. Dreiunddreißig Prozent (33 %) der Patienten erreichten die EAS-Richtwerte für den LDL-C-Wert ($< 3 \text{ mmol/l}$).

In einer offenen Studie nach dem forcierten Titrationsdesign wurde bei 42 Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie das Ansprechen auf Dosen von 20 bis 40 mg Rosuvastatin untersucht. In dieser Patientengruppe betrug die durchschnittliche LDL-C-Reduktion 22 %.

Ezetimib

Wirkmechanismus

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

Ezetimib lagert sich am Bürstensaum des Dünndarms an und hemmt die Cholesterinresorption, was zu einem verminderten Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber führt. Statine reduzieren die Cholesterinsynthese in der Leber, und gemeinsam führen diese unterschiedlichen Wirkungsmechanismen zu einer komplementären Cholesterinsenkung. In einer zweiwöchigen klinischen Studie an 18 Patienten mit Hypercholesterinämie hemmte 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 Triglyzeriden, Fettsäuren, Gallensäuren, Progesteron, Ethinylestradiol oder der fettlöslichen Vitamine A und D.

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In kontrollierten klinischen Studien führte Ezetimib, entweder in Monotherapie oder zusammen mit einem Statin gegeben, zu einer signifikanten Reduktion erhöhter Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B und Triglyzeriden und es erhöhte HDL-Cholesterin bei Patienten mit Hypercholesterinämie.

Primäre Hypercholesterinämie

In einer doppelblinden, placebokontrollierten achtwöchigen Studie wurden 769 Patienten mit Hypercholesterinämie untersucht. Diese Patienten wurden bereits mit einem Statin behandelt, ohne das Ziel des National Cholesterol Education Program (NCEP) hinsichtlich des LDL-Cholesterinwerts zu erreichen ($2,6\text{--}4,1 \text{ mmol/l}$ [$100\text{--}160 \text{ mg/dl}$] je nach Ausgangssituation). Sie wurden randomisiert und erhielten entweder 10 mg Ezetimib oder Placebo zusätzlich zu ihrer laufenden Statin-Therapie.

Von den Patienten, deren Ausgangswert für LDL-Cholesterin bei Studienbeginn den Zielwert unter Statin-Therapie nicht erreicht hatte (etwa 82 %), erreichten bei Studienende unter Ezetimib signifikant mehr Patienten den LDL-Cholesterin-Zielwert (72 %) im Vergleich zu den Patienten unter Placebo (19 %). Die Unterschiede in den entsprechenden Senkungen des LDL-Cholesterins waren signifikant (25 % für Ezetimib vs. 4 % für Placebo). Außerdem senkte Ezetimib zusätzlich zu einer laufenden Statin-Therapie im Vergleich zu Placebo signifikant die Werte von Gesamtcholesterin, Apolipoprotein B, Triglyzeriden und erhöhte die HDL-Cholesterinwerte. Ezetimib zusätzlich zu einer Statin-Therapie senkte im Vergleich zum Ausgangswert den Medianwert vom C-reaktiven Protein um 10 %, Placebo um 0 %.

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

Rosuvastatin/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 %, $p < 0,001$). Einzel 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 Sicher-

heit 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 ($< 2,6 \text{ mmol/l}$ [$< 100 \text{ mg/dl}$], 94,0 % vs. 79,1 %, $p < 0,001$) und extreme Hochrisikopatienten (79,6 % vs. 35,0 %, $p < 0,001$) den optionalen LDL-Cholesterin-Wert ($< 1,8 \text{ mmol/l}$ [$< 70 \text{ mg/dl}$]). Die Kombination Rosuvastatin/Ezetimib reduzierte LDL-Cholesterin signifikant mehr als Rosuvastatin allein ($-69,8\%$ vs. $-57,1\%$, $p < 0,001$). Auch andere Komponenten des Lipid-/Lipoproteinprofils wurden durch Rosuvastatin/Ezetimib signifikant ($p < 0,001$) verbessert.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Rosuvastatin

Resorption

Maximale Rosuvastatin-Plasmaspiegel werden ungefähr fünf 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 der LDL-C-Clearance. Das Verteilungsvolumen von Rosuvastatin beträgt ca. 134 l. Ungefähr 90 % der verabreichten Menge von Rosuvastatin werden 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 dem Cytochrom-P-450-System basierenden Metabolismus ist. CYP2C9 war das hauptsächlich beteiligte Isoenzym, CYP2C19, -3A4 und -2D6 waren in geringerem Ausmaß beteiligt. Die identifizierten Hauptmetaboliten sind N-Desmethyl- und Laktonmetaboliten. Der N-Desmethylmetabolit ist etwa 50 % weniger wirksam als Rosuvastatin, während die Laktonform als klinisch unwirksam angesehen wird. Mehr als 90 % der zirkulierenden HMG-CoA-Reduktase-Hemmaktivität werden Rosuvastatin zugeschrieben.

Elimination

Annähernd 90 % der Rosuvastatin-Dosis werden unverändert im Stuhl ausgeschieden (bestehend aus resorbiertem und nichtresorbiertem aktivem Wirkstoff). Der Rest wird über den Harn eliminiert. Ca. 5 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 19 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit nimmt bei höheren Dosierungen nicht

zu. Das geometrische Mittel der Plasmaclearance 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/Nicht-Linearität

Die systemische Exposition von Rosuvastatin steigt proportional zur Dosierung. Die pharmakokinetischen Parameter werden durch mehrfache tägliche Einnahme nicht beeinflusst.

Spezielle Patientengruppen:

Alter und Geschlecht

Alter oder Geschlecht haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rosuvastatin bei Erwachsenen. Die Pharmakokinetik von Rosuvastatin bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie war ähnlich zu der bei erwachsenen Patienten (siehe Kinder und Jugendliche weiter unten).

Ethnische Gruppe

Pharmakokinetische Studien zeigen eine annähernd zweifache Erhöhung der durchschnittlichen AUC- und C_{max} -Werte bei Asiaten (Japanern, Chinesen, Philippinern, Vietnamesen, Koreanern) im Vergleich zu Kaukasiern. Bei Indern ergab sich eine ungefähr 1,3-fache Erhöhung der mittleren AUC- und C_{max} -Werte. Eine pharmakokinetische Analyse mit Hilfe des Populationsansatzes zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede bei der Pharmakokinetik zwischen Kaukasiern und schwarzen Bevölkerungsgruppen.

Nierenfunktionsstörungen

In einer Studie mit Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden von eingeschränkter Nierenfunktion hatte eine leichte bis mäßige Nierenerkrankung keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Rosuvastatin oder des N-Desmethylmetaboliten. Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) zeigten im Vergleich zu gesunden Probanden eine 3-fache Zunahme der Plasmakonzentration und eine 9-fache Erhöhung der Konzentration des N-Desmethylmetaboliten. Die Steady-state-Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin bei Patienten unter Hämodialyse waren ca. 50% höher als bei gesunden Probanden.

Leberfunktionsstörungen

In einer Studie mit Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden von Leberfunktionsstörungen gab es keine Hinweise auf eine erhöhte Exposition von Rosuvastatin bei Patienten mit Child-Pugh-Scores von 7 oder darunter. Jedoch zeigten zwei Patienten (Child-Pugh-Scores von 8 und 9) eine im Vergleich zu Patienten mit niedrigeren Child-Pugh-Scores erhöhte systemische Exposition um mindestens das 2-Fache. Es gibt keine Erfahrung bei Patienten mit Child-Pugh-Scores über 9.

Genetischer Polymorphismus

Die Disposition von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern, einschließlich Rosuvastatin, betrifft OATP1B1- und BCRP-Transporterproteine, die durch das SLCO1B1-Gen (OATP1B1) und das ABCG2-Gen (BCRP)

kodiert werden. Bestimmte Varianten dieser Gene, wie SLCO1B1 c.521CC und ABCG2 c.421AA, sind mit einer etwa 1,6-fach höheren Rosuvastatin-Exposition (AUC) bzw. einer 2,4-fach höheren Exposition im Vergleich zu den Genotypen SLCO1B1 c.521TT oder ABCG2 c.421CC verbunden. Für Patienten, bei denen diese Genotypen (SLCO1B1 c.521CC oder ABCG2 c.421AA) bekannt sind, wird eine niedrigere Tagesdosis Rosuvastatin empfohlen.

Kinder und Jugendliche

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

Ezetimib

Resorption

Nach oraler Gabe wird Ezetimib rasch resorbiert und weitgehend zu einem pharmakologisch aktiven Phenol-Glukuronid (Ezetimib-Glukuronid) konjugiert. Die mittlere Plasmaspitzenkonzentration (C_{max}) wird nach 1–2 Stunden für Ezetimib-Glukuronid und nach 4–12 Stunden für Ezetimib erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ezetimib kann nicht bestimmt werden, da die Substanz in wässrigen Lösungen, welche zur Injektion geeignet sind, praktisch unlöslich ist.

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Nach oraler Gabe einer radioaktiv markierten Dosis von 20 mg [¹⁴C]-Ezetimib an Probanden finden sich ca. 93% der gesamten Radioaktivität im Plasma als Gesamt-Ezeti-

mit. Über einen Beobachtungszeitraum von 10 Tagen wurden ca. 78% der eingenommenen radioaktiven Dosis in den Fäzes und 11% im Urin wiedergefunden. Nach 48 Stunden war keine Radioaktivität mehr im Plasma nachweisbar.

Spezielle Patientengruppen:

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung (n = 8; mittlere Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min/1,73 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 Patient in dieser Studie (nach Nierentransplantation unter multipler Arzneimitteltherapie, u. a. Ciclosporin) hatte eine 12fach höhere Exposition mit Gesamt-Ezetimib.

Geschlecht

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

Daher ist keine geschlechtsabhängige Dosisanpassung erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 Schädigungen 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. Des Weiteren 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 ($\geq 0,03$ mg/kg/Tag) die Cholesterinkonzentration in der Blasengalle um das 2,5- bis 3,5-Fache erhöht. In einer Studie an Hunden über ein Jahr wurde bei Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag jedoch keine erhöhte Inzidenz von Cholelithiasis oder anderen hepatobiliären Effekten beobachtet. Die Bedeutung dieser Daten für den Menschen ist nicht bekannt. Ein lithogenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung von Ezetimib kann nicht ausgeschlossen werden.

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. 20facher AUC-Level für Statine und 500- bis 2.000facher AUC-Level für die aktiven Metaboliten).

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

Ezetimib hatte weder einen Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten, noch erwies es sich bei Ratten und

Kaninchen als teratogen, auch beeinflusste es nicht die prä- oder postnatale Entwicklung. Ezetimib war bei trächtigen Ratten und Kaninchen unter multiplen Dosen von 1.000 mg/kg/Tag plazentagängig. Die gleichzeitige Gabe von Ezetimib und Statinen war bei Ratten nicht teratogen. Bei trächtigen Kaninchen wurde eine geringe Anzahl von Skelettmisbildungen (Blockwirbelbildung an Brust- und Schwanzwirbeln, verminderte Anzahl an Schwanzwirbeln) beobachtet. Die gleichzeitige Gabe von Ezetimib mit Lovastatin führte zu embryoletalen Effekten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Lactose
Mannitol (Ph. Eur.)
Crospovidon Typ A
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Povidon K30
Natriumdodecylsulfat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug:

Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Triacetin
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172) nur bei 10 mg/10 mg und 15 mg/10 mg
Eisen(III)-oxid (E 172) nur bei 15 mg/10 mg und 20 mg/10 mg

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.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Temperaturbedingungen für die Lagerung erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (OPA/Alu/PVC//Alu) in Falt-schachteln mit 10, 30, 40, 90 und 100 Film-tabletten verpackt

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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slowenien

Mitvertrieb:
APONTIS PHARMA Deutschland
GmbH & Co. KG
Rolf-Schwarz-Schütte-Platz 1
40789 Monheim am Rhein
Telefon: 02173/8955-4949
Telefax: 02173/8955-4941

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

5 mg/10 mg: Zul.-Nr. 7000448.00.00
10 mg/10 mg: Zul.-Nr. 7000449.00.00
15 mg/10 mg: Zul.-Nr. 7000450.00.00
20 mg/10 mg: Zul.-Nr. 7000451.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
05. Mai 2023

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

