1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ezehron Duo 5 mg/10 mg Tabletten
Ezehron Duo 10 mg/10 mg Tabletten
Ezehron Duo 20 mg/10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette Ezehron Duo 5 mg/10 mg enthält 5 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Hemicalcium) und 10 mg Ezetimib.

Jede Tablette Ezehron Duo 10 mg/10 mg enthält 10 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Hemicalcium) und 10 mg Ezetimib.

Jede Tablette Ezehron Duo 20 mg/10 mg enthält 20 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Hemicalcium) und 10 mg Ezetimib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette Ezehron Duo 5 mg/10 mg enthält 243,89 mg Lactose-Monohydrat.

Jede Tablette Ezehron Duo 10 mg/10 mg enthält 238,69 mg Lactose-Monohydrat.

Jede Tablette Ezehron Duo 20 mg/10 mg enthält 228,29 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Ezehron Duo 5 mg/10 mg: Weiße bis cremefarbene, runde, flache, nicht überzogene Tablette mit der Prägung „E2“ auf der einen und „2“ auf der anderen Seite. Der Durchmesser der Tablette beträgt 10 mm.

Ezehron Duo 10 mg/10 mg: Weiße bis cremefarbene, ovale, bikonvexe, nicht überzogene Tablette mit der Prägung „E1“ auf der einen und „1“ auf der anderen Seite. Die Abmessungen der Tablette betragen 15 mm x 7 mm.

Ezehron Duo 20 mg/10 mg: Weiße bis cremefarbene, runde, bikonvexe, nicht überzogene Tablette mit einem Durchmesser von 11 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Primäre Hypercholesterinämie
Ezehron Duo wird zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie als Substitutionstherapie zusätzlich zu einer Diät bei erwachsenen Patienten angewendet, die durch die gleichzeitige Gabe der einzelnen Wirkstoffe als separate Präparate in der gleichen Dosierung wie bei der Fixdosiskombination adäquat eingestellt sind.

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse
Ezehron Duo wird angewendet als Substitutionstherapie zur Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom (ACS [acute coronary syndrom]) in der Anamnese, die durch die gleichzeitige Gabe der einzelnen Wirkstoffe als separate Präparate der gleichen Dosierung wie bei der Fixdosiskombination adäquat eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Ezehron Duo wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten angewendet, deren Hypercholesterinämie durch die separate Gabe der Einzelkomponenten in der gleichen Dosierung wie bei dem empfohlenen Kombipräparat adäquat eingestellt ist.
Der Patient sollte eine lipidsenkende Diät begonnen haben und diese auch während der Behandlung mit Ezehron Duo beibehalten.

Die empfohlene tägliche Dosis beträgt eine Tablette der verordneten Stärke. Die Einnahme erfolgt mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten.
Ezehron Duo 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. Ezehron Duo eignet sich nicht für die Behandlung von Patienten, die Rosuvastatin in einer Dosierung von 40 mg benötigen.

Die Einnahme von Ezehron Duo sollte entweder mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Anionenaustauschers erfolgen.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezehron Duo bei Kindern im Alter 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.

Anwendung bei älteren 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.

Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger 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 eignet sich nicht zur Erstbehandlung. Für den Beginn der Behandlung oder für eine Dosisanpassung sollten Einzelkomponenten verwendet werden.
Die Anwendung von Rosuvastatin ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung für alle Dosierungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
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 Ezehron Duo nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2.). Ezehron Duo ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung (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 am Tag. Die Fixdosiskombination eignet sich nicht zur Erstbehandlung. Für den Beginn der Behandlung oder für eine Dosisanpassung sollten Einzelkomponentenpräparate verwendet werden.

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 Ezehron Duo-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). Die Fixdosiskombination eignet sich nicht zur Erstbehandlung. Für den Beginn der Behandlung oder für eine Dosisanpassung sollten Einzelkomponentenpräparate verwendet werden.

Begleittherapie
Rosuvastatin ist ein Substrat verschiedener Transportproteine (z. B. OATP1B1 und BCRP). Das Risiko einer Myopathie (einschließlich Rhabdomyolyse) ist erhöht, wenn Ezehron Duo 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 und 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 Ezehron Duo erwogen werden. In Situationen, in denen die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Ezehron Duo nicht vermieden werden kann, sollten Nutzen und Risiko der begleitenden Behandlung sowie Anpassungen der Rosuvastatin-Dosis sorgfältig geprüft werden (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Ezehron Duo 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

Ezehron Duo ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe (Rosuvastatin, Ezetimib) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung einschließlich einer unerklärten und dauerhaften Erhöhung der Serumtransaminasen und Erhöhung der Serumtransaminasewerte auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes.
- während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden.
- bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).
- bei Patienten mit Myopathie.
- bei Patienten bei gleichzeitiger Behandlung mit einer Kombination aus Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (siehe Abschnitt 4.5).
- bei Patienten, die gleichzeitig mit Ciclosporin behandelt werden (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 über Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur, z. B. Myalgie, Myopathie und selten Rhabdomyolyse, berichtet, insbesondere bei Dosierungen über 20 mg.

Nach Markteinführung von Ezetimib wurden Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Die meisten Patienten, bei denen eine Rhabdomyolyse auftrat, nahmen gleichzeitig mit Ezetimib ein Statin ein. 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 Erhöhungen der Phosphokinase (CPK)-Spiegel auf mehr als das 10-Fache des oberen Normwertes, sollten Ezetimib, jedes Statin und jeder andere Wirkstoff, der ein Rhabdomyolyserisiko beinhalten, sofort abgesetzt werden. Alle Patienten, die eine Therapie mit Ezetimib beginnen, sollten auf das Risiko einer Myopathie hingewiesen und angewiesen werden, unerklärliche Muskelschmerzen, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche unverzüglich zu melden (siehe Abschnitt 4.8).

Daptomycin

Fälle von Myopathie und/oder Rhabdomyolyse wurden bei gleichzeitiger Anwendung von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (z. B. Atorvastatin und Ezetimib/Atorvastatin) und Daptomycin berichtet. Bei der Verschreibung von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern zusammen mit Daptomycin ist Vorsicht geboten, da beide Wirkstoffe bei alleiniger Anwendung Myopathie und/oder Rhabdomyolyse verursachen können. Bei Patienten, die Daptomycin einnehmen, sollte eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit [Ezehron Duo] in Erwägung gezogen werden, es sei denn, der Nutzen der gleichzeitigen Anwendung überwiegt das Risiko.

Wenn eine gleichzeitige Verabreichung nicht vermieden werden kann, sollten die CPK-Werte häufiger als einmal wöchentlich gemessen werden und die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome überwacht werden, die auf eine Myopathie hindeuten könnten.

Kreatinkinase-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 zu Beginn der Behandlung 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 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-Reduktasehemmer sollte Ezehron Duo 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 über 70 Jahre
- Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können (siehe Abschnitt 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 müssen aufgefordert werden, Muskelschmerzen aus ungeklärter Ursache, Muskelschwäche oder Krämpfe der Skelettmuskulatur 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 (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). 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-Creatinkinase-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 Fibrinsäurederiva-

ten (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-Reduktasehemmern gegeben wird. Daher wird die Kombination von Ezehron Duo und Gemfibrozil nicht empfohlen. Der Vorteil einer weiteren Senkung der Lipidwerte durch eine gemeinsame Anwendung von Ezehron Duo und Fibraten oder Niacin sollte sorgfältig gegen das potentielle Risiko solcher Kombinationen abgewogen werden.

Rosuvastatin 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) vor bei Patienten, 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 Behandlung von Rosuvastatin und Fusidinsäure nur von Fall zu Fall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung erwogen werden.

Ezehron Duo 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).

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

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, vor und 3 Monate nach Beginn der Rosuvastatin-Behandlung Leberfunktionstests durchzuführen. Wenn die Serumtransaminasenkonzentration auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes ansteigt, sollte Rosuvastatin abgesetzt bzw. die Dosis reduziert werden.
Bei Patienten mit sekundärer Hypercholesterinämie, die durch Hypothyreose oder ein nephrotisches Syndrom hervorgerufen wird, sollte die zugrundeliegende Erkrankung behandelt werden, bevor mit Ezehron Duo begonnen wird. Aufgrund fehlender Daten zu Auswirkungen einer erhöhten Exposition von Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird Ezehron Duo für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

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. Es wurde nicht nachgewiesen, dass die Proteinurie ein Anzeichen für eine akute oder fortschreitende Erkrankung der Nieren ist (siehe Abschnitt 4.8).

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

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 Ezehron Duo bei HIV-Patienten, die mit Proteasehemmern behandelt werden, berücksichtigt werden, als auch die potenziellen Erhöhungen der Rosuvastatin-Plasmakonzentrationen, 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 Ezehron Duo-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 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.

Fibrate
Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ezetimib zusammen mit Fibraten wurden nicht nachgewiesen.
Wenn bei einem Patienten, unter Ezehron Duo 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).

Antikoagulanzien
Bei Zugabe von Ezehron Duo 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.

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 Abschnitte 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 Ezehron Duo sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

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

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezehron Duo bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen, daher wird eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Lebererkrankung und Alkohol
Ezehron Duo sollte bei Patienten mit erheblichem Alkoholkonsum und/oder einer Lebererkrankung in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gegenanzeigen
Ciclosporin: 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.
Die gleichzeitige Anwendung von Ezehron Duo und Ciclosporin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
In einer Studie mit acht Patienten, die nach einer Nierentransplantation mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min stabil auf eine Ciclosporin-Dosis eingestellt waren, war nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib die mittlere AUC von Gesamt-Ezetimib 3,4-fach vergrößert (Bereich von 2,3- bis 7,9-fach), verglichen mit einer gesunden Kontrollpopulation einer anderen Studie (n = 17) unter Ezetimib allein. In einer anderen Studie wies ein Nierentransplantationspatient mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, der Ciclosporin und zahlreiche andere Arzneimittel erhielt, eine 12-fach größere Gesamt-Ezetimib-Exposition auf im Vergleich zu den anderen Kontrollpersonen unter Ezetimib allein. In einer zweiphasigen Crossover-Studie mit 12 gesunden Probanden führte die tägliche Anwendung von 20 mg Ezetimib über 8 Tage mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin an Tag 7 zu einer mittleren 15%igen Vergrößerung der AUC von Ciclosporin (Bereich von 10%iger Verkleinerung bis 51%iger Vergrößerung), verglichen mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin allein. Es stehen keine Daten über die Veränderung der Ciclosporin-Exposition nach einer Nierentransplantation zur Verfügung.

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). 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). 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 angemessener Stärke möglich.

Transportproteinhemmer: Rosuvastatin ist ein Substrat bestimmter Transportproteine einschließlich des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1 und des Effluxtransporters BCRP. Die gleichzeitige Anwendung von Ezehron Duo 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).

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). 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.
Gemfibrozil, Fenofibrat, andere Fibrate und lipidsenkende Dosierungen (von 1 g/Tag oder höher) von Niacin (Nikotinsäure) 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 Abschnitt 4.4 und 4.8). Wenn bei einem Patienten unter Ezetimib und Fenofibrat ein Verdacht auf eine Cholelithiasis besteht, sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt und diese Therapie 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.

Daptomycin: Das Risiko einer Myopathie und/oder Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger Gabe von HMG-CoA-Reduktasehemmern und Daptomycin erhöht sein. Bei Patienten, die Daptomycin einnehmen, sollte ein vorübergehendes Absetzen von Rosuvastatin/Ezetimib erwogen werden, es sei denn, der Nutzen der gleichzeitigen Anwendung überwiegt das Risiko. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung nicht vermieden werden kann, sollten die CPK-Werte häufiger als einmal wöchentlich gemessen werden und die Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome überwacht werden, die auf eine Myopathie hinweisen könnten (siehe Abschnitt 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 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 „International Normalised Ratio“ (INR) bei Patienten unter Therapie mit Warfarin oder Fluindion berichtet, die

zusätzlich Ezetimib erhielten. Bei Zugabe von Ezehron Duo 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: 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 (Tabelle 1). In Bezug auf mögliche Nebenwirkungen kann eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Rosuvastatin und Ezetimib nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4). Das Risiko dieser Ereignisse kann daher bei gleichzeitiger Anwendung von Ezetimib und Rosuvastatin erhöht sein. Eine entsprechende klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.

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 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).

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.

Tabelle 1: Auswirkung gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf die Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin (AUC, gelistet nach abnehmendem Ausmaß) gemäß veröffentlichter klinischer Studien

Dosis-Regime des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels	Dosis-Regime von Rosuvastatin	Veränderung der Rosuvastatin-AUC*
Erhöhung der AUC von Rosuvastatin um das 2-Fache oder mehr als das 2-Fache		
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 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 viermal täglich	10 mg, Einzeldosis	2,9-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 ↑
Teriflunomid	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 ↑
Fostamatinib 100 mg zweimal täglich	20 mg, Einzeldosis	2,0-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 ↑
Erhöhung der AUC von Rosuvastatin um weniger als das 2-Fache		
Febuxostat 120 mg einmal täglich	10 mg, Einzeldosis	1,9-fach ↑
Gemfibrozil 600 mg zweimal täglich, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	1,9-fach ↑
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		
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. AUC = 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.

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Ezehron Duo ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. 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 potentiell 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 Ezehron Duo schwanger wird, muss die Behandlung unverzüglich unterbrochen werden.
Ezetimib:
Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ezetimib während einer Schwangerschaft vor.
Tierstudien zur Monotherapie mit Ezetimib lassen keine direkt oder indirekt schädlichen Wirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit
Rosuvastatin:
Begrenzte Daten aus veröffentlichten Berichten weisen darauf hin, dass Rosuvastatin in die Muttermilch übergeht. Rosuvastatin wird in die Milch von Ratten ausgeschieden. Aufgrund des Wirkmechanismus von Rosuvastatin besteht ein potenzielles Risiko für Nebenwirkungen beim Säugling. Rosuvastatin ist während der Stillzeit kontraindiziert.
Ezetimib:
Studien an Ratten haben gezeigt, dass Ezetimib in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob Ezetimib beim Menschen in die Muttermilch übergeht.

Fertilität
Ezetimib:
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 weiblichen oder männlichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).
Rosuvastatin:
Es sind keine Auswirkungen auf die Fertilität nach der Anwendung von Rosuvastatin bekannt.

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

Ezehron Duo 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 brachen weniger als 4 % der mit Rosuvastatin behandelten Patienten die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

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

Gemäß den vorliegenden Daten nahmen in klinischen Studien 12.000 Patienten Rosuvastatin und Ezetimib in Kombination ein. Veröffentlichungen zufolge sind die häufigsten Nebenwirkungen bei der Behandlung von hypercholesterinämischen Patienten mit der Kombination Rosuvastatin/Ezetimib erhöhte Lebertransaminasen, gastrointestinale Probleme und Muskelschmerzen. Diese Nebenwirkungen sind für die Wirkstoffe bekannt.
Allerdings kann eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Rosuvastatin und Ezetimib in Bezug auf Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.2).

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).

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie[2]		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Angioödem[2]		Anaphylaxie, Ausschlag, Urticaria
Endokrine Erkrankungen	Diabetes mellitus[1,2]				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit[3]			
Psychiatrische Erkrankungen					Depression[2,5]
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen[2,4], Schwindel[2]	Parästhesie[4]		Polyneuropathie[2], Gedächtnisverlust[2]	Periphere Neuropathie[2], Schlafstörungen (einschließlich Insomnie und Albträume)[2], Myasthenia gravis
Augenerkrankungen					Okuläre Myasthenie
Gefäßerkrankungen		Flush[3], Hypertonie[3]			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten[3]			Dyspnoe[2,5]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Verstopfung[2], Übelkeit[2], Bauchschmerzen[2,3], Diarrhö[3], Flatulenz[3]	Dyspepsie[3], gastroösophageale Refluxkrankheit[3], Übelkeit[3], trockener Mund[4], Gastritis[4]	Pankreatitis[2]		
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte hepatische Transaminasen[2]	Gelbsucht[2], Hepatitis[2]	Cholelithiasis[5], Cholezystitis[5]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus[2,4], Ausschlag[2,4], Urtikaria[2,4]			Stevens-Johnson-Syndrom[2], Erythema

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
					multiforme[5], Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie[2,4]	Arthralgie[3], Muskelkrämpfe[3], Nackenschmerzen[3], Rückenschmerzen[4], Muskelschwäche[4], Schmerzen in den Extremitäten[4]	Myopathie (einschließlich Myositis)[2], Rhabdomyolyse[2], Lupus-ähnliches Syndrom, Muskelruptur		Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie[2], Sehnenverletzung, gelegentlich mit Komplikation durch Risse[2]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Hämaturie[2]	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Gynäkomastie[2]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie[2], Fatigue[3]	Schmerzen im Brustbereich[3], Schmerzen[3], Asthenie[4], periphere Ödeme[4]			
Untersuchungen	Erhöhungen von ALT und/oder AST[4]	CPK-Erhöhungen im Blut[3], Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase[3], anomale Leberfunktionswerte[3]			

[1] Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, erhöhte Triglyceridwerte, bestehende Hypertonie) – für Rosuvastatin.
[2] Nebenwirkungsprofil von Rosuvastatin auf Grundlage von Ergebnissen aus klinischen Studien und Erfahrungswerten nach Markteinführung.
[3] Ezetimib als Monotherapie. Nebenwirkungen wurden bei den mit Ezetimib behandelten Patienten (n = 2.396) und mit einer höheren Inzidenz als in der Placebo-Gruppe (n = 1.159) beobachtet.
[4] Ezetimib, zusammen mit einem Statin verabreicht. Nebenwirkungen wurden bei den mit Ezetimib und einem Statin behandelten Patienten (n = 11.308) und mit einer höheren Inzidenz als bei der Behandlung mit einem Statin allein (n = 9.361) beobachtet.
[5] Weitere Nebenwirkungen von Ezetimib, die nach Markteinführung berichtet wurden. Da diese Nebenwirkungen spontanen Berichten entnommen sind, ist ihre tatsächliche Häufigkeit nicht bekannt und kann nicht geschätzt werden.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

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

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern ist die Häufigkeit der Nebenwirkungen oft dosisabhängig.

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.

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

Laborwerte
In kontrollierten klinischen Monotherapie-Studien war die Inzidenz klinisch bedeutender Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT und/oder AST ≥ dem 3-Fachen des oberen Normwertes in Folge) unter Ezetimib (0,5 %) und Plazebo (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 (≥ dem 10-Fachen des oberen Normwertes) bei 4 von 1.674 Patienten (0,2 %) unter Ezetimib allein im Vergleich zu 1 von 786 Patienten (0,1 %) unter Plazebo 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 (Plazebo oder Statin allein) erhöhten Auftreten einer Myopathie oder Rhabdomyolyse assoziiert (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezehron Duo bei Kindern im Alter von 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 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.
Ezetimib:
Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 bis 17 Jahren)
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 (≥ dem 3-Fachen des oberen Normwertes in Folge) bei 1,1 % (1 Patient) der Patienten unter Ezetimib im Vergleich zu 0 % der Patienten in der Plazebogruppe beobachtet. Es traten keine CPK-Erhöhungen (≥ dem 10-Fachen des oberen Normwertes) auf. Es wurden keine Fälle von Myopathie berichtet.

In einer weiteren Studie mit heranwachsenden Patienten (10 bis 17 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n = 248) wurden Erhöhungen von ALT und/oder AST (≥ dem 3-Fachen des oberen Normwertes in Folge) bei 3 % (4 Patienten) der Patienten unter Ezetimib/Simvastatin beobachtet, im Vergleich zu 2 % (2 Patienten) unter Simvastatin-Monotherapie; für CPK-Erhöhungen (≥ dem 10-Fachen des oberen Normwertes) lagen diese Werte bei 2 % (2 Patienten) bzw. bei 0 %. Es wurden keine Fälle von Myopathie berichtet.
Diese Studien waren 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

Es liegen keine veröffentlichten Daten zu einer Rosuvastatin-Überdosierung vor.
Es gibt keine spezielle Therapie im Falle einer Rosuvastatin-Überdosierung.
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.

Im Fall einer Überdosierung sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. 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 in Kombination mit anderen Mitteln, ATC-Code: C10BA06

Ezehron Duo ist ein Lipidsenker, der selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmt und die endogene Cholesterinsynthese reduziert.

Wirkmechanismus

Rosuvastatin

Rosuvastatin ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbestimmend die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym-A zu Mevalonat, eine Vorstufe von Cholesterin. Der primäre Wirkort von Rosuvastatin ist die Leber, das Zielorgan für die Cholesterinsenkung.
Rosuvastatin erhöht die Anzahl der hepatischen LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche, wodurch die Aufnahme und der Abbau von LDL beschleunigt werden. Es hemmt außerdem die Synthese von VLDL in der Leber. Dadurch wird die Gesamtanzahl der VLDL- und LDL-Partikel reduziert.

Ezetimib

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Rosuvastatin

Rosuvastatin senkt erhöhte LDL-Cholesterin-, Gesamtcholesterin- und Triglyzeridwerte und erhöht HDL-Cholesterin. Außerdem senkt es ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG und erhöht ApoA-I (siehe Tabelle 2). Rosuvastatin senkt auch das Verhältnis von LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C und nonHDLC/HDL-C sowie ApoB/ApoA-I.

Tabelle 2: 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 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Eine therapeutische Wirkung 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.

Ezetimib

Ezetimib lagert sich am Bürstensaum des Dünndarms an und hemmt die Cholesterinresorption, was zu einem verminderten Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber führt. Statine reduzieren die Cholesterinsynthese in der Leber und gemeinsam führen diese unterschiedlichen Wirkungsmechanismen zu einer komplementären Cholesterinsenkung. In einer zweiwöchigen klinischen Studie an 18 Patienten mit Hypercholesterinämie hemmte Ezetimib im Vergleich zu Placebo die intestinale Cholesterinresorption um ca. 54 %.
Eine Reihe von präklinischen Studien wurde durchgeführt, um die Selektivität von Ezetimib für die Hemmung der Cholesterinresorption zu bestimmen. Ezetimib hemmte die Resorption von [^{14}C]-Cholesterin ohne Wirkung auf die Resorption von Triglyzeriden, Fettsäuren, Gallensäuren, Progesteron, Ethinylestradiol oder der fettlöslichen Vitamine A und D.

Gemeinsame Gabe von Rosuvastatin und Ezetimib

Epidemiologische Studien ergaben einen direkten Zusammenhang zwischen der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität und den Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinwerten sowie einen inversen Zusammenhang mit dem HDL-Cholesterinwert.
Die Gabe von Statin/Ezetimib-Kombinationen reduziert wirksam das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rosuvastatin

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 bis 80 mg 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 der LDL-C-Wert um 53 % reduziert. 33 % der Patienten erreichten die EAS-Richtwerte für den LDL-C-Wert (< 3 mmol/l).

In einer offenen Studie nach dem forcierten Titrationsdesign wurde bei 42 Patienten (einschließlich 8 pädiatrischer 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 %.

In klinischen Studien mit einer limitierten Anzahl von Patienten zeigten sich additive Effekte für die Kombination mit Rosuvastatin und Fenofibrat hinsichtlich der Senkung der Triglycerid-Serumkonzentration sowie für Rosuvastatin und Niacin hinsichtlich des Anstiegs der HDL-C-Konzentration (siehe Abschnitt 4.4).

In der Studie „Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)" wurde die Wirkung von Rosuvastatin in Hinblick auf das Auftreten von größeren atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen bei 17.802 Männern (≥ 50 Jahre) und Frauen (≥ 60 Jahre) untersucht.

Die Studienteilnehmer erhielten nach dem Zufallsprinzip Placebo (n = 8.901) oder 20 mg Rosuvastatin einmal täglich (n = 8.901) und wurden für eine mittlere Dauer von 2 Jahren beobachtet.
Die LDL-C-Konzentration wurde in der Rosuvastatin-Gruppe im Vergleich zu der Placebo-Gruppe um 45 % (p < 0,001) gesenkt.

Eine Post-hoc-Analyse einer Untergruppe von Hochrisiko-Patienten mit einer Ausgangs-Risikoberechnung nach Framingham von > 20 % (1.558 Patienten) ergab eine signifikante Verminderung des kombinierten Endpunkts von kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt (p = 0,028) bei der Behandlung mit Rosuvastatin verglichen mit Placebo. Die absolute Verminderung des Risikos bei der Ereignisrate pro 1.000 Patientenjahre war 8,8. Die Gesamtsterblichkeit (p = 0,193) war in dieser Hochrisiko-Gruppe unverändert. Eine Post-hoc-Analyse einer Untergruppe von Hochrisiko-Patienten (9.302 Patienten insgesamt) mit einem Anfangsrisiko von ≥ 5 % (extrapoliert, um Patienten über 65 Jahre zu erfassen) ergab eine signifikante Verminderung des kombinierten Endpunkts von kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt (p = 0,0003) bei der Behandlung mit Rosuvastatin verglichen mit Placebo. Die absolute Verminderung des Risikos bei der Ereignisrate war 5,1 pro 1.000 Patientenjahre. Die Gesamtsterblichkeit war in dieser Hochrisiko-Gruppe unverändert (p = 0,076).

In der JUPITER-Studie brachen 6,6 % der mit Rosuvastatin und 6,2 % der mit Placebo behandelten Patienten die Einnahme des Studienmedikamentes aufgrund eines unerwarteten Ereignisses ab. Die häufigsten unerwarteten Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, waren: Myalgien (0,3 % Rosuvastatin, 0,2 % Placebo), abdominale Schmerzen (0,03 % Rosuvastatin, 0,02 % Placebo) und Ausschlag (0,02 % Rosuvastatin, 0,03 % Placebo). Die häufigsten unerwarteten Ereignisse, deren Häufigkeit größer oder gleich der von Placebo war, sind Harnwegsinfektionen (8,7 % Rosuvastatin, 8,6 % Placebo), Nasen-Rachen-Entzündung (7,6 % Rosuvastatin, 7,2 % Placebo), Rückenschmerzen (7,6 % Rosuvastatin, 6,9 % Placebo) und Myalgien (7,6 % Rosuvastatin, 6,6 % Placebo).

Kinder und Jugendliche
In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multi-Center-Studie über 12 Wochen (n=176, 97 männlich und 79 weiblich), gefolgt von einer 40-wöchigen (n=173, 96 männlich und 77 weiblich), offenen Rosuvastatin-Dosis-Titrationsphase, erhielten Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren (Tanner-Stadium II-V, Mädchen frühestens ein Jahr nach ihrer ersten Menstruation) 5, 10 oder 20 mg Rosuvastatin bzw. Placebo täglich über einen Zeitraum von 12 Wochen. Anschließend erhielten alle Patienten für 40 Wochen täglich Rosuvastatin. Zu Studienbeginn waren ungefähr 30 % der Patienten 10 bis 13 Jahre alt, und ungefähr 17 %, 18 %, 40 % und 25 % waren in Tanner-Stadium II, III, IV bzw. V. Rosuvastatin senkte das LDL-C um 38,3 % (bei 5 mg), 44,6 % (bei 10 mg) und 50 % (bei 20 mg) verglichen mit 0,7 % unter Placebo. Am Ende der 40-wöchigen, offenen Titration bis zur Zieldosis, d. h. bis zu einer Maximaldosis von 20 mg einmal täglich, hatten 70 von 173 Patienten (40,5 %) das Ziel von weniger als 2,8 mmol/l LDL-C erreicht.

Nach einer 52-wöchigen Behandlung mit der Studienmedikation zeigte sich kein Einfluss auf Wachstum, Körpergewicht, BMI oder sexuelle Reifung (siehe Abschnitt 4.4). Diese Studie (n=176) wurde nicht auf den Vergleich seltener unerwünschter Arzneimittelereignisse ausgelegt. Rosuvastatin wurde auch in einer 2-jährigen, offenen Studie mit Titration bis zur Zieldosis an 198 Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 6 bis 17 Jahren (88 männlich und 110 weiblich, Tanner-Stadium < II-V) untersucht. Die Anfangsdosis für alle Patienten betrug 5 mg Rosuvastatin 1-mal täglich. Patienten im Alter von 6 bis 9 Jahren (n=64) konnten auf eine Maximaldosis von 10 mg 1-mal täglich titriert werden und Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren (n=134) auf eine Maximaldosis von 20 mg 1-mal täglich. Gemessen am Ausgangswert betrug nach 24 Behandlungsmonaten mit Rosuvastatin die mittlere prozentuale LS-Reduktion des LDL-C -43 % (Ausgangswert: 236 mg/dl, Monat 24: 133 mg/dl). Für die jeweiligen Altersgruppen betrugen die mittleren prozentualen LS-Reduktionen des LDL-C gemessen am Ausgangswert -43 % (Ausgangswert: 234 mg/dl, Monat 24: 124 mg/dl), -45 % (Ausgangswert: 234 mg/dl, Monat 24: 124 mg/dl) und -35 % (Ausgangswert: 241 mg/dl, Monat 24: 153 mg/dl) in den Altersgruppen 6 bis < 10, 10 bis < 14 bzw. 14 bis < 18.

Rosuvastatin 5 mg, 10 mg und 20 mg erreichte darüber hinaus statistisch signifikante mittlere Veränderungen zum Ausgangswert in Bezug auf die folgenden sekundären Lipid- und Lipoprotein-Variablen: HDL-C, TC, nonHDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Diese Veränderungen gingen jeweils in Richtung verbessertes Lipid-Ansprechen und wurden über 2 Jahre beibehalten. Nach 24 Behandlungsmonaten wurde kein Einfluss auf Größe, Gewicht, BMI oder sexuelle Reifung festgestellt (siehe Abschnitt 4.4). Die Wirkung von einmal täglich 20 mg Rosuvastatin versus Placebo wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Cross-Over-Studie bei 14 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht. Die Studie beinhaltete eine aktive 4-wöchige Diät-Ein-

führungsphase, in der die Patienten mit 10 mg Rosuvastatin behandelt wurden, eine Cross-Over-Phase, die aus einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin bestand, vorausgegangen oder gefolgt von einer 6-wöchigen Placebo-Behandlung und einer 12-wöchigen Erhaltungsphase, in der alle Patienten mit 20 mg Rosuvastatin behandelt wurden. Patienten, die die Studie mit Ezetimib oder Apherese-Therapie begonnen hatten, setzten ihre Behandlung während der kompletten Studie fort. Es wurde eine statistisch signifikante (p=0,005) Reduktion von LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl oder 2,2 mmol/l) nach einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin im Vergleich zu Placebo beobachtet. Es traten statistisch signifikante Senkungen bei Gesamt-C (20,1 %, p=0,003), nonHDL-C (22,9 %, p=0,003) und ApoB (17,1 %, p=0,024) auf. Ebenfalls wurden Senkungen bei TG, LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C und ApoB/ApoA-1 nach einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin, verglichen mit Placebo, festgestellt. Die Reduktion von LDL-C nach 6-wöchiger Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin, die auf eine 6-wöchige Behandlung mit Placebo folgte, wurde während einer 12-wöchigen kontinuierlichen Therapie aufrechterhalten. Nach Auftitration auf 40 mg gab es bei einem Patienten nach 6-wöchiger Behandlung eine weitere Reduktion von LDL-C (8,0 %), Gesamt-C (6,7 %) und nonHDL (7,4 %). Während einer verlängerten offenen Behandlung wurde bei 9 dieser Patienten, die 20 mg Rosuvastatin für bis zu 90 Wochen erhielten, die LDL-C-Reduktion im Bereich von -12,1 % bis -21,3 % aufrechterhalten. Es wurden die Daten von 7 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 8 bis 17 Jahren) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (siehe oben) der offenen Studie mit forciertem Titrationsdesign ausgewertet. Die prozentuale Reduktion von LDL-C (21,0 %), Gesamt-C (19,2 %) und non-HDL (21,0 %) vom Ausgangswert nach einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin war übereinstimmend mit der beobachteten Reduktion, die in der zuvor erwähnten Studie bei Kindern und Jugendlichen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beobachtet wurde.

Ezetimib

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 – 4,1 mmol/l [100-160 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.

In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten klinischen Studie (ENHANCE) erhielten 720 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie 2 Jahre lang randomisiert entweder 10 mg Ezetimib in Kombination mit 80 mg Simvastatin (n = 357) oder 80 mg Simvastatin (n = 363). Das primäre Ziel der Studie war, die Wirkung der Ezetimib/Simvastatin-Kombinationstherapie im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie auf die Dicke der Intima media (intima-media thickness [IMT]) der *A. carotis* zu untersuchen. Die Bedeutung dieses Surrogatmarkers für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist noch unklar.

Der primäre Endpunkt, die Änderung der mittleren IMT aller sechs Karotissegmente, unterschied sich in den Ultraschall-B-Messungen nicht signifikant (p = 0,29) zwischen beiden Behandlungsgruppen. Während der 2-jährigen Studiendauer betrug die IMT-Verdickung bei 10 mg Ezetimib in Kombination mit 80 mg Simvastatin 0,0111 mm, bei Simvastatin 80 mg allein 0,0058 mm (mittlerer Ausgangswert der IMT der *A. carotis* entsprach 0,68 mm bzw. 0,69 mm).

10 mg Ezetimib in Kombination mit 80 mg Simvastatin senkte die Werte von LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin, Apo-B und Triglyzeriden signifikant stärker als 80 mg Simvastatin allein. Die prozentuale Erhöhung des HDL-Cholesterins war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Die Nebenwirkungen, die unter der Kombination von 10 mg Ezetimib mit 80 mg Simvastatin berichtet wurden, entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil.

Kinder und Jugendliche
In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie erhielten 138 Patienten (59 Jungen und 79 Mädchen) zwischen 6 und 10 Jahren (Durchschnittsalter 8,3 Jahre) mit heterozygoter familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) und LDL-Cholesterin-Ausgangswerten zwischen 3,74 und 9,92 mmol/l über einen Zeitraum von 12 Wochen randomisiert entweder Ezetimib 10 mg oder Placebo. Nach 12 Wochen führte Ezetimib im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Erniedrigung von Gesamtcholesterin (-21 % vs 0 %), LDL-Cholesterin (-28 % vs -1 %), Apo-B (-22 % vs -1 %) und non-HDL-Cholesterin (-26 % vs 0 %). Die Ergebnisse der beiden Behandlungsgruppen waren in Bezug auf Triglyzeride und HDL-Cholesterin ähnlich (-6 % vs +8 % bzw. +2 % vs +1 %). In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie wurden 142 Jungen (Tanner-Stadium II und darüber) und 106 Mädchen nach der Menarche im Alter von 10 bis 17 Jahren (mittleres Alter 14,2 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercho-

lesterinämie (HeFH) und LDL-CholesterinAusgangswerten von 4,1 bis 10,4 mmol/l (159 bis 402 mg/dl) untersucht. Sie erhielten randomisiert 6 Wochen entweder Ezetimib 10 mg mit Simvastatin (10, 20 oder 40 mg) oder Simvastatin allein (10, 20 oder 40 mg), danach 27 Wochen Ezetimib zusammen mit 40 mg Simvastatin oder 40 mg Simvastatin allein sowie im Anschluss in einer offenen Studienverlängerung 20 Wochen Ezetimib mit Simvastatin (10 mg, 20 mg oder 40 mg). Nach 6 Wochen führte die gemeinsame Gabe von Ezetimib und Simvastatin (alle Dosen) zu signifikant niedrigeren Werten von Gesamtcholesterin (38 % vs 26 %), LDL-Cholesterin (49 % vs 34 %), Apo-B (39 % vs 27 %) und non-HDL-Cholesterin (47 % vs 33 %) als Simvastatin (alle Dosen) allein. Die Ergebnisse der Triglyzeridwerte (-17 % vs -12 %) und HDL-Cholesterin (+7 % vs +6 %) waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Nach 33 Wochen stimmten die Ergebnisse mit den Werten nach 6 Wochen überein, wobei signifikant mehr Patienten unter Ezetimib zusammen mit 40 mg Simvastatin (62 %) das gemeinsame Behandlungsziel des NCEP („National Cholesterol Education Program“) und der AAP („American Academy of Pediatrics“) (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) für LDL-Cholesterin als jene Patienten unter 40 mg Simvastatin (25 %) erreichten. Nach 53 Wochen, am Ende der offenen Studienverlängerung, blieben die Wirkungen auf die Lipidwerte konstant. Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib mit Simvastatin in Dosen über 40 mg pro Tag wurden bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren nicht untersucht. Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib in Kombination mit Simvastatin wurden bei Kindern unter 10 Jahren nicht untersucht. Die Langzeitwirkung der Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse
Im Rahmen der IMPROVE-IT-Studie (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie wurden 18.144 Patienten untersucht, die innerhalb von 10 Tagen nach stationärer Einweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (entweder akuter Myokardinfarkt [MI] oder instabile Angina pectoris [UA]) in die Studie eingeschlossen wurden. Bei Vorstellung mit akutem Koronarsyndrom hatten die Patienten, die nicht mit einer lipidsenkenden Therapie vorbehandelt waren, LDL-Cholesterinwerte von ≤ 125 mg/dl (≤ 3,2 mmol) und Patienten, die bereits mit einer lipidsenkenden Therapie vorbehandelt waren, ≤ 100 mg/dl (≤ 2,6 mmol). Alle Patienten erhielten randomisiert 1:1 entweder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg (n = 9.067) oder Simvastatin 40 mg (n = 9.077) und wurden im Median über 6,0 Jahre nachbeobachtet.

Die Patienten waren im Mittel 63,6 Jahre alt, 76 % waren Männer, 84 % waren kaukasischer Herkunft und 27 % waren Diabetiker. Der durchschnittliche LDL-Cholesterinwert zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses lag bei den Patienten unter lipidsenkender Vortherapie (n = 6.390) bei 80 mg/dl (2,1 mmol/l) und bei den Patienten ohne lipidsenkende Vortherapie (n = 11.594) bei 101 mg/dl (2,6 mmol/l). Vor der stationären Aufnahme aufgrund von akutem Koronarsyndrom (Studieneinschlussereignis) erhielten 34 % der Patienten eine Vortherapie mit einem Statin. Zum Untersuchungszeitpunkt nach einem Jahr lag der durchschnittliche LDL-Cholesterinwert unter fortlaufender Behandlung bei den Patienten in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe bei 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) und in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe bei 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l). Bei den Patienten unter fortlaufender Studienmedikation wurden grundsätzlich die Lipidwerte erhoben.

Der primäre Endpunkt war eine Kombination der Ereignisse kardiovaskulärer Tod, schwere koronare Ereignisse („MCE“, major coronary event; definiert als nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nachgewiesene instabile Angina pectoris mit erforderlicher stationärer Einweisung oder jegliche, mindestens 30 Tage nach Randomisierung erfolgte koronare Revaskularisierung) und nicht-tödlicher Schlaganfall. Die Studie zeigte, dass eine Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin hinsichtlich der Reduktion von Ereignissen des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, schweren koronaren Ereignissen (MCE) sowie nicht-tödlichem Schlaganfall im Vergleich zu einer Behandlung mit Simvastatin allein einen zusätzlichen Nutzen aufweist (relative Risikoreduktion um 6,4 %, p = 0,016). Der primäre Endpunkt trat bei 2.572 von 9.067 Patienten (Kaplan-Meier [KM] Ereignisrate nach 7 Jahren von 32,72 %) in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe und bei 2.742 von 9.077 Patienten (Kaplan-Meier [KM] Ereignisrate nach 7 Jahren von 34,67 %) in der Simvastatin-Monotherapie-Gruppe auf (siehe Abbildung 1 und Tabelle 3). Bei gemeinsamer Gabe von Ezetimib und anderen Statinen mit nachgewiesener Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen, ist ein ähnlicher Nutzen zu erwarten. Die Gesamtsterblichkeit war in dieser Hochrisikogruppe unverändert (siehe Tabelle 3).

Insgesamt ergab sich ein Nutzen bei Betrachtung sämtlicher Schlaganfälle, jedoch wurde ein geringer, nicht-signifikanter Anstieg hämorrhagischer Schlaganfälle in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie-Gruppe beobachtet (siehe Tabelle 3). Das Risiko für hämorrhagischen Schlaganfall bei gemeinsamer Anwendung von Ezetimib mit einem stärker wirksamen Statin wurde im Rahmen von langfristigen Endpunktstudien nicht untersucht.

Die Wirkung der Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin entsprach in vielen Subgruppen im Allgemeinen den Gesamtergebnissen, einschließlich Geschlecht, Alter, ethnische Herkunft, Diabetes mellitus in der Vorgeschichte, Ausgangslipidwerte, vorhergehende Statintherapie, vorangegangener Schlaganfall und Bluthochdruck.

Abbildung 1
Effekt von Ezetimib/Simvastatin auf den primären kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, schweren koronaren Ereignissen (MCE) sowie nicht-tödlichem Schlaganfall

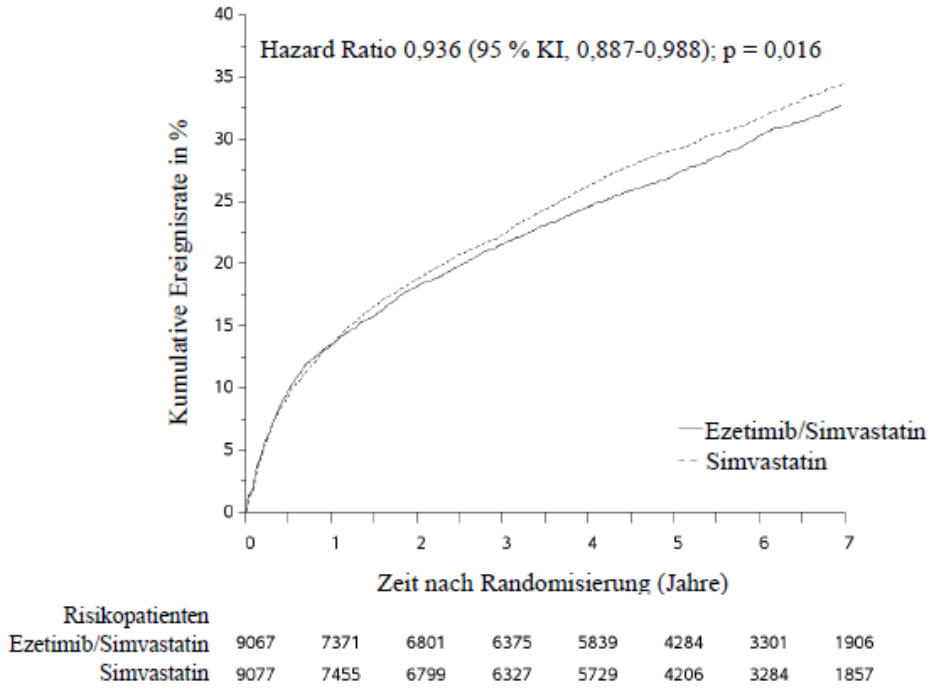


Tabelle 3
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MCE) nach Behandlungsgruppe bei allen randomisierten Patienten der IMPROVE-IT-Studie

Outcome	Ezetimib/Simvastatin 10/40 mg[a] (n=9.067)		Simvastatin 40 mg[b] (n=9.077)		Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
	n	K-M %[c]	n	K-M %[c]		
Primärer kombinierter Wirksamkeitsendpunkt						
(Kardiovaskulärer Tod, schwere koronare Ereignisse (MCE) und nicht-tödlicher Schlaganfall)	2.572	32,72 %	2.742	34,67 %	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Sekundäre kombinierte Wirksamkeitsendpunkte						
Tod durch KHK, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, dringliche koronare Revaskularisierung nach 30 Tagen	1.322	17,52 %	1.448	18,88 %	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Schwere koronare Ereignisse (MCE), nicht-tödlicher Schlaganfall, Tod (jegliche Ursache)	3.089	38,65 %	3.246	40,25 %	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit erforderlicher stationärer Einweisung, jegliche Revaskularisierung, nicht-tödlicher Schlaganfall	2.716	34,49 %	2.869	36,20 %	0,945 (0,897; 0,996)	0,035

Outcome	Ezetimib/Simvastatin 10/40 mg[a] (n=9.067)		Simvastatin 40 mg[b] (n=9.077)		Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
	n	K-M % [c]	n	K-M % [c]		
Komponenten des primären kombinierten Endpunkts sowie ausgewählte Wirksamkeitsendpunkte (erstmaliges Auftreten eines jeweiligen Ereignisses zu jeglichem Zeitpunkt)						
Kardiovaskulärer Tod	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Schwere koronare Ereignisse (MCE)						
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	945	12,77%	1.083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Instabile Angina pectoris mit erforderlicher stationärer Einweisung	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Koronare Revaskularisierung nach 30 Tagen	1.690	21,84%	1.793	23,36%	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Nicht-tödlicher Schlaganfall	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)	977	13,13%	1.118	14,82%	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
Nicht-hämorrhagischer Schlaganfall[d]	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Hämorrhagischer Schlaganfall	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Tod jeglicher Ursache	1.215	15,36%	1.231	15,28%	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

[a] 6 % wurden auf Ezetimib/Simvastatin 10 mg/80 mg hochtitriert
[b] 27 % wurden auf Simvastatin 80 mg hochtitriert
[c] Kaplan-Meier Schätzung nach 7 Jahren
[d] beinhaltet ischämischen Schlaganfall und nicht näher spezifizierten Schlaganfall

Prävention schwerer vaskulärer Ereignisse (MCE) bei chronischer Nierenerkrankung
Die SHARP-Studie (Study of Heart and Renal Protection) war eine multinationale, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie mit 9.438 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, wobei ein Drittel der Patienten bereits zu Studienbeginn dialysepflichtig war. Insgesamt wurden 4.650 Patienten der Fixkombination Ezetimib 10 mg mit Simvastatin 20 mg und 4.620 Patienten der Placebo-Gruppe zugewiesen und über einen medianen Zeitraum von 4,9 Jahren beobachtet. Die Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt, 63 % waren Männer, 72 % waren kaukasischer Abstammung, 23 % waren Diabetiker. Die nicht-dialysepflichtigen Patienten hatten eine mittlere geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von 26,5 ml/min/1,73 m^2. Es gab keine Einschlusskriterien hinsichtlich der Lipidparameter. Zu Studienbeginn betrug die mittlere LDL-Cholesterin-Konzentration 108 mg/dl. Einschließlich der Patienten, die keine Studienmedikation mehr einnahmen, betrug nach einem Jahr Behandlungsdauer die Reduktion des LDL-Cholesterinspiegels relativ zu Placebo 26 % bei alleiniger Gabe von 20 mg Simvastatin und 38 % unter Ezetimib 10 mg in Kombination mit Simvastatin 20 mg.
Der im Studienprotokoll der SHARP-Studie festgelegte primäre Vergleich war eine Intention-to-treat (ITT)-Analyse „schwerer vaskulärer Ereignisse" („MVE", major vascular event; definiert als nicht-tödlicher Myokardinfarkt [MI] oder Herztod, Schlaganfall oder jegliche Behandlung zur Revaskularisierung) bei ausschließlich den Patienten, die anfänglich in die Ezetimib/Simvastatin- (n = 4.193) oder Placebo-Studiengruppe (n = 4.191) randomisiert wurden. Die Sekundäranalysen schlossen sowohl die Untersuchung des kombinierten Endpunktes als auch die darin enthaltenen einzelnen Endpunkte über die gesamte auf Ezetimib/Simvastatin (n = 4.650) oder Placebo (n = 4.620) randomisierte Studienpopulation (zu Studienbeginn oder zum Zeitpunkt nach 1 Jahr) ein.
Die primäre Endpunktanalyse zeigte, dass Ezetimib in Kombination mit Simvastatin das Risiko von schweren vaskulären Ereignissen (MVE) signifikant mit einer relativen Risikoreduktion von 16 % (p = 0,001) senkte (749 Patienten mit Ereignissen in der Placebo-Gruppe versus 639 Patienten in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe).
Allerdings ermöglichte das Studiendesign keine Aussage zum Beitrag des Einzelbestandteils Ezetimib zur Wirksamkeit im Sinne einer signifikanten Risikoreduktion von schweren vaskulären Ereignissen (MVE) bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung.
Die einzelnen Komponenten des MVE-Kombinationsereignisses bei allen randomisierten Patienten sind in Tabelle 4 dargestellt.
Ezetimib in Kombination mit Simvastatin reduzierte signifikant das Risiko eines Schlaganfalls und jeglicher Revaskularisierung. Bezüglich nicht-tödlichem Myokardinfarkt und Herztod besteht ein nicht signifikanter, numerischer Vorteil von Ezetimib in Kombination mit Simvastatin.

Tabelle 4:
Schwere vaskuläre Ereignisse (MVE) bei allen in SHARP[a] randomisierten Patienten aufgeführt nach Behandlungsgruppe

Outcome	Ezetimib 10 mg in Kombination mit 20 mg Simvastatin (n = 4.650)	Placebo (n = 4.620)	Relatives Risiko (95% KI)	p-Wert
Schwere vaskuläre Ereignisse (MVE)	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Herztod	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Jeglicher Schlaganfall	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Nicht-hämorrhagischer Schlaganfall	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hämorrhagischer Schlaganfall	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Jegliche Revaskularisierung	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Schwere atherosklerotische Ereignisse (MAE)[b]	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

[a] Intention-to-treat-Analyse aller Patienten, welche in der SHARP-Studie in die Behandlungsarme Ezetimib/Simvastatin oder Placebo randomisiert wurden (zu Studienbeginn oder nach 1 Jahr)
[b] MAE: definiertes Kombinationsereignis nicht-tödlicher Myokardinfarkt, koronar bedingter Tod, nicht hämorrhagischer Schlaganfall oder jeglicher Revaskularisierung

Die mit Ezetimib in Kombination mit Simvastatin erzielte absolute Senkung von LDL-Cholesterin war bei den Patienten, die zu Anfang der Studie niedrige LDL-Cholesterinspiegel (< 2,5 mmol/l) hatten oder bei Dialysepatienten im Vergleich zu den übrigen Patienten geringer. Die Risikoreduktion dieser beiden Patientengruppen war entsprechend vermindert.

Rosuvastatin + Ezetimib

Primäre Hypercholesterinämie

In einer randomisierten doppelblinden, klinischen 6-wöchigen Parallelgruppenstudie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib (10 mg) an Patienten, die stabil auf Rosuvastatin eingestellt waren, im Vergleich zu einer Erhöhung der Rosuvastatin-Dosis von 5 auf 10 mg oder von 10 auf 20 mg (n = 440), untersucht. Gepoolte Daten haben gezeigt, dass mit Ezetimib als Zusatztherapie zur stabilen Rosuvastatin-Behandlung mit 5 oder 10 mg das LDL-Cholesterin um 21 % gesenkt wurde. Im Gegensatz hierzu wurde das LDL-Cholesterin durch eine Verdopplung der Rosuvastatin-Dosis von 10 auf 20 mg nur um 5,7 % verringert (Differenz zwischen den Gruppen von 15,2 %, p < 0,001). Im Einzelnen wurde das LDL-Cholesterin unter 5 mg Ezetimib plus Rosuvastatin stärker als unter 10 mg Rosuvastatin gesenkt (Differenz von 12,3 %, p < 0,001) und Ezetimib plus Rosuvastatin in der Dosis von 10 mg bewirkte eine stärkere Senkung des LDL-Cholesterins als die 20 mg-Dosis Rosuvastatin (Differenz von 17,5 %, p < 0.001).

Es wurde eine 6-wöchige randomisierte Studie entwickelt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Rosuvastatin 40 mg bei alleiniger Anwendung oder in Kombination mit 10 mg Ezetimib bei Patienten, bei denen ein hohes Risiko für eine koronare Herzkrankheit besteht, zu untersuchen (n = 469). Signifikant mehr Patienten unter Ezehron Duo als unter Rosuvastatin allein erreichten ihr ATP III LDL-Cholesterin-Ziel (< 100 mg/dl, 94,0 % vs. 79,1 %, p < 0,001). Mit Rosuvastatin 40 mg wurde das atherogene Lipidprofil dieser Hochrisiko-Population verbessert.

Im Rahmen einer 12-wöchigen randomisierten Open-Label-Studie wurde der Umfang der Senkung der LDL-Konzentration 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) untersucht. Mit den niedrigdosierten Rosuvastatin-Kombinationen wurde im Vergleich zur Baseline eine Senkung um 59,7 % erreicht; dies ist ein signifikant höherer Wert als die mit den niedrigdosierten Simvastatin-Kombinationen erzielte Senkung um 55,2 % (p < 0,05). Bei der Behandlung mit den Kombinationen mit hoher Rosuvastatin-Dosis wurde das LDL-Cholesterin um 63,5 % gesenkt gegenüber 57,4 % mit der Kombination mit hoher Simvastatin-Dosis (p < 0,001).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Rosuvastatin enthält, und das Referenzarzneimittel, das Ezetimib enthält, eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren 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 und Ezetimib-Therapie

Die gemeinsame Anwendung von 10 mg Rosuvastatin und 10 mg Ezetimib führte bei Patienten mit Hypercholesterinämie zu einem 1,2-fachen Anstieg der AUC für Rosuvastatin. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung in Bezug auf 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. Ca. 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 Maß 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 wird Rosuvastatin zugeschrieben.

Elimination: Annähernd 90 % der Rosuvastatin-Dosis wird unverändert im Stuhl ausgeschieden (bestehend aus resorbiertem und nicht resorbiertem Wirkstoff). Der Rest wird über den Urin eliminiert.
Ca. 5 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 19 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit nimmt bei höheren Dosen nicht zu. Das geometrische Mittel der Plasmaclearance beträgt ca. 50 l/Stunde (Abweichungskoeffizient 21,7 %).
Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern ist bei der Aufnahme von Rosuvastatin durch die Leber der Membrantransporter OATP-C beteiligt. Dieser Transporter ist bei der Ausscheidung von Rosuvastatin über die Leber wichtig.

Linearität/Nicht-Linearität: Die Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin steigt proportional zur Dosierung. Die pharmakokinetischen Parameter werden durch mehrfach 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 Darstellung bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie erscheint ähnlich oder niedriger zu sein als bei erwachsenen Patienten (siehe Kinder und Jugendliche weiter unten).

Abstammung: Pharmakokinetische Studien zeigen eine annähernd zweifache Erhöhung der durchschnittlichen AUC und C_{max} bei Asiaten (Japaner, Chinesen, Filipinos, Vietnamesen und Koreaner) im Vergleich zu Kaukasiern. Bei Indern ergab sich eine ca. 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 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 N-Desmethylmetabolitkonzentration. Steady-state-Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin bei Patienten unter Hämodialyse waren ca. 50 % höher als bei gesunden Freiwilligen.

Leberfunktionsstörungen: In einer Studie mit unterschiedlichen Schweregraden von Leberfunktionsstörungen gab es keine Hinweise auf eine erhöhte Bioverfügbarkeit 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 Bioverfügbarkeit um mindestens das 2-Fache.
Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit Child-Pugh-Scores über 9.

Genetischer Polymorphismus: An der Disposition von HMG-CoA-Reduktasehemmern, einschließlich Rosuvastatin, sind OATP1B1- und BCRP-Transportproteine beteiligt. Bei Patienten mit genetischem Polymorphismus 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 gehört nicht zur gängigen klinischen Praxis, doch für Patienten, die bekanntermaßen diese Arten von Polymorphismus haben, wird eine geringere Tagesdosis von Ezehron Duo empfohlen.

Kinder und Jugendliche: Zwei Studien zur Pharmakokinetik mit Rosuvastatin (als Tabletten) bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10-17 oder 6-17 Jahren (insgesamt 214 Patienten) zeigten, dass die Bioverfügbarkeit bei Kindern und Jugendlichen mit der bei erwachsenen Patienten vergleichbar oder geringer ist. Die Rosuvastatin-Bioverfügbarkeit war im Hinblick auf 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 für Ezetimib-Glukuronid nach 1-2 Stunden und für Ezetimib nach 4-12 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 verabreicht 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 hauptsächlichen im Plasma nachgewiesenen 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 einer radioaktiv markierten Dosis von 20 mg ^{14}C-Ezetimib an Patienten finden sich ca. 93 % der gesamten Radioaktivität im Plasma als Gesamt-Ezetimib. 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 (ab 65 Jahren) etwa doppelt so hoch wie bei jüngeren Patienten (18-45 Jahre). Die Senkung des LDL-Cholesterinwerts und das Sicherheitsprofil sind jedoch bei älteren und jüngeren mit Ezetimib behandelten Probanden vergleichbar. Deshalb ist keine Dosisanpassung für ältere Patienten erforderlich. Die Plasmakonzentrationen 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.

Nierenfunktionsstörungen: 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.

Leberfunktionsstörungen: Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leber (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 an Tag 1 und Tag 14 ca. 4-mal größer als die von gesunden Probanden. Für Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da die Folgen einer erhöhten Exposition mit Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score > 9) nicht bekannt sind, wird Ezehron Duo für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche: Die Pharmakokinetik von Ezetimib ist bei Kindern ab 6 Jahren ähnlich wie bei Erwachsenen. Pharmakokinetische Daten für Kinder unter 6 Jahren liegen nicht vor. Die klinischen Erfahrungen zur Behandlung von 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 die toxischen Effekte beobachtet, die für die Behandlung mit Statinen typisch sind. Manche toxische Effekte waren stärker ausgeprägt als bei Monotherapie mit Statinen. Dieses 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-fache 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, in 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 Wirkungen beobachtet. Die Bedeutung dieser Daten für den Menschen ist nicht bekannt. Ein lithogenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung von Ezetimib kann nicht ausgeschlossen werden. Ezetimib hatte weder einen Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten, noch erwies es sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen, auch beeinflusste es nicht die prä- oder postnatale Entwicklung. Ezetimib war bei trächtigen Ratten und Kaninchen unter multiplen Dosen von 1.000 mg/kg/Tag plazentagängig. Die Koadministration von Ezetimib und Lovastatin führte zu embryoletalen Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Crospovidon Typ A
Povidon K 30
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

In Packungsgrößen mit 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 und 100 Tabletten in Blisterpackungen (PA/Al/PVC//Al) erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, Mariana Adamkiewicza str. 6A
Czosnów 05-152
Polen

Mitvertrieb
BERLIN-CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin

8. ZULASSUNGSNUMMERN

99089.00.00
99090.00.00
99091.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. März 2018

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

6140000075