1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ezehron Duo 40 mg/10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 41,60 mg Rosuvastatin-Calcium (Ph.Eur.) (entsprechend 40 mg Rosuvastatin) und 10 mg Ezetimib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 164,3 mg Lactose-Monohydrat (entspricht 156,1 mg Lactose).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiße bis gebrochen weiße, elliptische, bikonvexe, nicht überzogene Tablette mit den Abmessungen von ca. 13 x 6 mm und der Prägung „E6“ auf beiden Seiten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Primäre Hypercholesterinämie
Rosuvastatin/Ezetimib 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
Rosuvastatin/Ezetimib 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 syndrome]) 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
Rosuvastatin/Ezetimib 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 Rosuvastatin/Ezetimib beibehalten.

Die empfohlene tägliche Dosis beträgt eine Tablette der verordneten Stärke. Die Einnahme erfolgt mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten.

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

Die Einnahme von Rosuvastatin/Ezetimib sollte entweder mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Anionenaustauschers erfolgen.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rosuvastatin/Ezetimib 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 Rosuvastatin/Ezetimib nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2.). Rosuvastatin/Ezetimib 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 Rosuvastatin/Ezetimib-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 Dosis von 40 mg Rosuvastatin ist bei einigen dieser Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). 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 Rosuvastatin/Ezetimib Tabletten gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln verabreicht werden, 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 Rosuvastatin/Ezetimib Tabletten erwogen werden. In Situationen, in denen die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Rosuvastatin/Ezetimib Tabletten 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.
Rosuvastatin/Ezetimib Tabletten sollen 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

- Bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.6).
- 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.
- Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4).
- Bei Patienten mit Myopathie (siehe Abschnitt 4.4).
- 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 Abschnitt 4.5).

Die Dosis 40 mg/10 mg ist kontraindiziert bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse. Solche Faktoren umfassen:

- Mäßige Nierenschädigung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min).
- Hypothyreose.
- Persönliche oder familiäre Vorgeschichte mit erblichen Muskelstörungen.
- Vorgeschichte von Muskeltoxizität mit einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder Fibrat.
- Alkoholmissbrauch.
- Situationen, in denen ein Anstieg der Plasmaspiegel von Rosuvastatin auftreten kann.
- Asiatische Patienten.
- Gleichzeitige Einnahme von Fibraten.

Siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere kutane Arzneimittelreaktionen

Im Zusammenhang mit Rosuvastatin wurden schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich des Stevens-Johnson-Syndroms (SJS) und der Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen hingewiesen und engmaschig überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf eine solche Reaktion hindeuten, sollte Ezehron Duo sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.
Wenn der Patient bei der Anwendung von Ezehron Duo eine schwere Reaktion wie SJS oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Rosuvastatin bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

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.
Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern ist die Melderate für Rhabdomyolyse im Zusammenhang mit Rosuvastatin nach der Markteinführung bei der Dosis 40 mg höher.
Nach Markteinführung von Ezetimib wurden Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Jedoch wurde eine Rhabdomyolyse sehr selten unter einer Ezetimib-Monotherapie sowie sehr selten nach Zugabe von Ezetimib zu Wirkstoffen berichtet, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Rhabdomyolyse-Risiko in Verbindung stehen.
Bei Verdacht auf eine Myopathie aufgrund muskulärer Symptomatik oder bei Diagnose einer Myopathie durch Erhöhungen der Kreatin-Phosphokinase-Werte sollten Ezehron Duo und jeder andere Wirkstoff, den der Patient einnimmt, sofort abgesetzt werden.
Alle Patienten sollten vor Behandlungsbeginn mit Ezehron Duo auf das Risiko von Myopathie hingewiesen werden, und unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitteilen (siehe Abschnitt 4.8).

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
Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse ist Vorsicht geboten. 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 Abschnitte 4.2, 4.5, 5.2)
- Gleichzeitige Anwendung von Fibraten

Bei solchen Patienten sollte das Risiko einer Behandlung gegen den möglichen Nutzen abgewogen werden, und es wird eine klinische Überwachung empfohlen. Wenn die CK-Werte zu Beginn der Behandlung deutlich erhöht sind (größer als das 5-Fache des oberen Normwertes), sollte 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).

Wenn die Symptome abklingen und die CK-Werte wieder normal sind, sollte die Wiedereinführung von Rosuvastatin oder eines alternativen HMG-CoA-Reduktase-Hemmers in der niedrigsten Dosis unter engmaschiger Überwachung des Patienten in Betracht gezogen werden. Eine routinemäßige Kontrolle der CK-Werte bei asymptomatischen Patienten ist nicht erforderlich. Sehr selten wurde über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM) während oder nach einer Behandlung mit Statinen, einschließlich Rosuvastatin, berichtet. IMNM ist klinisch durch eine proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Creatinkinase-Werte charakterisiert, die auch nach Absetzen der Statinbehandlung fortbesteht.

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.

In klinischen Studien gab es bei der kleinen Anzahl von Patienten, die Rosuvastatin und eine Begleittherapie erhielten, keine Hinweise auf verstärkte Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur. Allerdings wurde bei Patienten, die andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer zusammen mit Fibrinsäure-Derivaten, einschließlich Gemfibrozil, Cyclosporin, Nikotinsäure, Azol-Antimykotika, Protease-Hemmern und Makrolid-Antibiotika, erhielten, ein Anstieg der Inzidenz von Myositis und Myopathie beobachtet. Gemfibrozil erhöht das Risiko einer Myopathie, wenn es gleichzeitig mit einigen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern verabreicht wird. Daher wird die Kombination von Rosuvastatin und Gemfibrozil nicht empfohlen. Der Nutzen einer weiteren Veränderung der Lipidspiegel durch die kombinierte Anwendung von Rosuvastatin mit Fibraten oder Niacin sollte sorgfältig gegen die potenziellen Risiken solcher Kombinationen abgewogen werden. Die Dosis von 40 mg Rosuvastatin ist bei gleichzeitiger Anwendung eines Fibrats kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Ezehron Duo darf nicht zusammen mit systemischen Formulierungen von Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen der Fusidinsäurebehandlung verabreicht werden. Bei Patienten, bei denen die Anwendung von systemischer Fusidinsäure als notwendig erachtet wird, sollte die Behandlung mit Statinen während der gesamten Dauer der Fusidinsäure-Behandlung abgesetzt werden. Es gab Berichte über Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten, die Fusidinsäure und Statine in Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort einen Arzt aufsuchen sollten, wenn sie Symptome von Muskelschwäche, Schmerzen oder Empfindlichkeit verspüren. Die Statintherapie kann sieben Tage nach der letzten Fusidinsäure-Dosis wieder aufgenommen werden. In Ausnahmefällen, in denen eine längere systemische Fusidinsäurebehandlung erforderlich ist, z. B. zur Behandlung schwerer Infektionen, sollte die Notwendigkeit einer gleichzeitigen Verabreichung von Ezehron Duo und Fusidinsäure nur von Fall zu Fall und unter strenger ärztlicher Aufsicht geprüft werden.

Ezehron Duo sollte nicht bei Patienten mit einem akuten, schwerwiegenden Zustand angewendet werden, der auf eine Myopathie hindeutet oder für die Entwicklung eines Nierenversagens infolge einer Rhabdomyolyse prädisponiert (z. B. Sepsis, Hypotonie, größere chirurgische Eingriffe, Trauma, schwere Stoffwechsel-, endokrine und Elektrolytstörungen oder unkontrollierte Krampfanfälle).

Auswirkungen auf die Leber

Wie andere HMG-CoA-Reduktasehemmer sollte Ezehron Duo bei Patienten, die übermäßig viel Alkohol konsumieren und/oder an einer Lebererkrankung leiden, mit Vorsicht angewendet werden.

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, dass vor und 3 Monate nach Beginn der Behandlung Leberfunktionstests durchgeführt werden. Wenn die Serumtransaminasenkonzentration auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes ansteigt, sollte Rosuvastatin abgesetzt bzw. die Dosis reduziert werden. Die Melderate für schwerwiegende hepatische Ereignisse (hauptsächlich erhöhte hepatische Transaminasen) bei der Anwendung nach der Markteinführung ist bei der Dosis von 40 mg höher. Bei Patienten mit sekundärer Hypercholesterinämie, die durch Hypothyreose oder ein nephrotisches Syndrom hervorgerufen wird, sollte die zugrundeliegende Erkrankung behandelt werden, bevor mit Rosuvastatin 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). Die Melderate für schwerwiegende Nierenereignisse in der Zeit nach der Markteinführung ist bei der Dosis von 40 mg höher. Bei der routinemäßigen Nachsorge von Patienten, die mit einer Dosis von 40 mg behandelt werden, sollte eine Beurteilung der Nierenfunktion in Betracht gezogen 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.

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.

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 Rosuvastatin-Dosis wird angepasst (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Fibrate

Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ezetimib zusammen mit Fibraten wurden nicht nachgewiesen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

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.

Abstammung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib+Rosuvastatin bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen, daher wird eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Ezehron Duo enthält Lactose-Monohydrat und Natrium

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

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
Die gleichzeitige Verabreichung von Ezehron Duo mit Ciclosporin ist aufgrund von Rosuvastatin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Während der gleichzeitigen Behandlung mit Rosuvastatin und Ciclosporin waren die AUC-Werte für Rosuvastatin im Durchschnitt 7-mal höher als die bei gesunden Probanden beobachteten Werte (siehe Tabelle 1). Die gleichzeitige Anwendung hatte keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Ciclosporin.
In einer Studie mit acht Patienten, die nach einer Nierentransplantation mit einer Kreatinin- Clearance > 50 ml/min stabil auf eine Ciclosporin-Dosis eingestellt waren, war nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib die mittlere AUC von Gesamt-Ezetimib 3,4-fach vergrößert (Bereich von 2,3- bis 7,9-fach), verglichen mit einer gesunden Kontrollpopulation einer anderen Studie (n = 17) unter Ezetimib allein. In einer anderen Studie wies ein 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.

Gemfibrozil und andere lipidsenkende Arzneimittel
Die Dosis von 40 mg Rosuvastatin ist bei gleichzeitiger Einnahme eines Fibrats kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Nicht empfohlene Kombinationen

Gemfibrozil und andere lipidsenkende Arzneimittel
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 therapeuti-

schen Anwendung von Ezetimib kann nicht ausgeschlossen werden.
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.

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

Transportproteinhemmer
Rosuvastatin ist ein Substrat bestimmter Transportproteine einschließlich des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1 und des Effluxtransporters BCRP. Die gleichzeitige Anwendung von 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 1).

Fusidinsäure:
Es wurden keine Interaktionsstudien mit Rosuvastatin und Fusidinsäure durchgeführt. 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

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.

Antazida
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. 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.

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).

Antikoagulanzien, Vitamin-K-Antagonisten
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).

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.

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.

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

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).

Statine
Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Ezetimib mit Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Fluvastatin oder Rosuvastatin wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.

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.

Ezetimib/Rosuvastatin
Die gleichzeitige Anwendung von 10 mg Rosuvastatin und 10 mg Ezetimib führte zu einer 1,2-fachen Erhöhung der AUC von Rosuvastatin bei Patienten mit Hypercholesterinämie (Tabelle 1). In Bezug auf mögliche Nebenwirkungen kann eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Rosuvastatin und Ezetimib nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungen, die eine Dosisanpassung von Rosuvastatin-Dosis erforderlich machen (siehe auch Tabelle 1):

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

2-facher oder mehr als 2-facher Anstieg von AUC von Rosuvastatin		
Dosis-Regime des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels	**Dosis-Regime von Rosuvastatin**	**Veränderung der Rosuvastatin-AUC***
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg-100 mg- 100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) einmal täglich für 15 Tage	10 mg, 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 ↑
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 ↑

2-facher oder mehr als 2-facher Anstieg von AUC von Rosuvastatin		
Dosis-Regime des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels	**Dosis-Regime von Rosuvastatin**	**Veränderung der Rosuvastatin-AUC***
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 ↑
Weniger als 2-facher Anstieg der AUC von Rosuvastatin		
Dosis-Regime des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels	**Dosis-Regime von Rosuvastatin**	**Veränderung der Rosuvastatin-AUC***
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 von AUC von Rosuvastatin		
Dosis-Regime des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels	**Dosis-Regime von Rosuvastatin**	**Veränderung der Rosuvastatin-AUC***
Erythromycin 500 mg viermal täglich, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	20 % ↓
Baicalin 50 mg dreimal täglich, 14 Tage	20 mg, Einzeldosis	47 % ↓
*Die als x-fache Veränderung angeführten Daten stellen ein einfaches Verhältnis zwischen der gemeinsamen Gabe und der alleinigen Gabe von Rosuvastatin dar. Die in % angeführten Veränderungen stellen den prozentualen Unterschied verglichen mit der alleinigen Gabe von Rosuvastatin dar. Ein Anstieg wird mit „↑" dargestellt, keine Veränderung mit „↔", eine Abnahme mit „↓" **Mehrere Wechselwirkungsstudien wurden mit Rosuvastatin in unterschiedlichen Dosierungen durchgeführt. Die Tabelle zeigt das jeweils signifikanteste Verhältnis an. AUC = Fläche unter der Kurve		

Die folgenden Arzneimittel/Kombinationen hatten bei gleichzeitiger Verabreichung keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf das AUC-Verhältnis von Rosuvastatin:
Aleglitazar 0,3 mg 7 Tage Dosierung; Fenofibrat 67 mg 7 Tage TID Dosierung; Fluconazol 200 mg 11 Tage OD Dosierung; Fosamprenavir 700 mg/Ritonavir 100 mg 8 Tage BID Dosierung; Ketoconazol 200 mg 7 Tage BID Dosierung; Rifampin 450 mg 7 Tage OD Dosierung; Silymarin 140 mg 5 Tage TID Dosierung.

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 (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden.

Schwangerschaft

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).

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.

Stillzeit

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

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

Fertilität

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zu den Auswirkungen von Ezetimib auf die menschliche Fertilität vor. Ezetimib hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität von weiblichen oder männlichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien über die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen sollte jedoch berücksichtigt werden, dass Schwindelgefühle berichtet wurden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, über die bereits bei einem der Einzelbestandteile (Ezetimib oder Rosuvastatin) berichtet wurde, können mögliche unerwünschte Wirkungen von Ezehron Duo sein.
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.

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die mit Ezetimib behandelt wurden (n = 2396), und zwar häufiger als bei Placebo (n = 1159) oder bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit einem Statin erhielten (n = 11.308), und zwar häufiger als bei alleiniger Verabreichung des Statins (n = 9.361).
Unerwünschte Wirkungen nach der Markteinführung wurden aus Berichten abgeleitet, in denen Ezetimib entweder allein oder zusammen mit einem Statin verabreicht wurde. Unerwünschte Wirkungen, die in klinischen Studien mit Ezetimib (als Monotherapie oder in Kombination mit einem Statin) beobachtet wurden, oder Ezetimib, über das nach dem Inverkehrbringen berichtet wurde, wenn es entweder allein oder zusammen mit einem Statin verabreicht wurde, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt. Diese Reaktionen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

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.
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	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	selten	Thrombozytopenie[2]
	nicht bekannt	Thrombozytopenie[5]
Erkrankungen des Immunsystems	selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Angioödem[2]
	nicht bekannt	Überempfindlichkeit (einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Anaphylaxie und Angioödem)[5]
Endokrine Erkrankungen	häufig	Diabetes Mellitus[1,2]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	gelegentlich	Verminderter Appetit[3]
Psychiatrische Erkrankungen	nicht bekannt	Depression[2,5]
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Kopfschmerzen[2,4], Schwindel[2]
	gelegentlich	Parästhesie[4]
	sehr selten	Polyneuropathie[2], Gedächtnisverlust[2]
	nicht bekannt	Periphere Neuropathie[2], Schlafstörungen (einschließlich Insomnie und Albträume)[2], Myasthenia gravis, Schwindel[5], Parästhesien[5]
Augenerkrankungen	nicht bekannt	Okuläre Myasthenie
Gefäßerkrankungen	gelegentlich	Flush[3], Hypertonie[3]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	gelegentlich	Husten[3]
	nicht bekannt	Husten[2], Dyspnoe[2,5]

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	Verstopfung[2], Übelkeit[2], Bauchschmerzen[2,3], Diarrhö[3], Flatulenz[3]
	gelegentlich	Dyspepsie[3], gastroösophageale Refluxkrankheit[3], Übelkeit[3], trockener Mund[4], Gastritis[4]
	selten	Pankreatitis[2]
	nicht bekannt	Diarrhö[2], Pankreatitis [5], Verstopfung[5]
Leber- und Gallenerkrankungen	selten	Erhöhte hepatische Transaminasen[2]
	sehr selten	Gelbsucht[2], Hepatitis[2]
	nicht bekannt	Hepatitis[5], Cholelithiasis[5], Cholezystitis[5]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	gelegentlich	Pruritus[2,4], Ausschlag[2,4], Urtikaria[2,4]
	nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom[2], Erythema multiforme[5], Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	häufig	Myalgie[2,4]
	gelegentlich	Arthralgie[3], Muskelkrämpfe[3], Nackenschmerzen[3], Rückenschmerzen[4], Muskelschwäche[4], Schmerzen in den Extremitäten[4]
	selten	Myopathie (einschließlich Myositis)[2], Rhabdomyolyse[2], Lupus-ähnliches Syndrom, Muskelruptur
	sehr selten	Arthralgie[2]
	nicht bekannt	Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie[2], Sehnenverletzung (gelegentlich mit Komplikation durch Risse[2]), Myalgie[5], Myopathie/Rhabdomyolyse [5] (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	sehr selten	Hämaturie[2]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	sehr selten	Gynäkomastie[2]
Untersuchungen	häufig	Erhöhungen von ALT und/oder AST[4]
	gelegentlich	Erhöhungen von ALT und/oder AST [3], CPK-Erhöhungen im Blut[3], Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase[3], anomale Leberfunktionswerte[3]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Asthenie[2], Fatigue[3]
	gelegentlich	Schmerzen im Brustbereich[3], Schmerzen[3], Asthenie[4], periphere Ödeme[4]
	nicht bekannt	Ödeme [2], Asthenie[5]

[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 in der Zeit nach der Markteinführung berichtet wurden (mit oder ohne Statin).

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 40 mg Dosis erhöht.

Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden bei einigen Statinen gemeldet:

- Sexuelle Dysfunktion.
- Ausnahmefälle von interstitiellen Lungenerkrankungen, insbesondere bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.4).

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).

Ezetimib bei gleichzeitiger Verabreichung mit Fenofibrat

Gastrointestinale Störungen: Bauchschmerzen (häufig)

In einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie an Patienten mit gemischter Hyperlipidämie wurden 625 Patienten bis zu 12 Wochen lang und 576 Patienten bis zu 1 Jahr lang behandelt. In dieser Studie schlossen 172 Patienten, die mit Ezetimib und Fenofibrat behandelt wurden, die 12-wöchige Therapie ab, und 230 Patienten, die mit Ezetimib und Fenofibrat behandelt wurden (darunter 109, die in den ersten 12 Wochen nur Ezetimib erhielten), beendeten die einjährige Therapie. Diese Studie war nicht darauf ausgelegt, die Behandlungsgruppen hinsichtlich seltener Ereignisse zu vergleichen. Die Inzidenzraten (95 % CI) für klinisch bedeutsame Erhöhungen (> 3 x ULN, konsekutiv) der Serumtransaminasen betrugen 4,5 % (1,9, 8,8) bzw. 2,7 % (1,2, 5,4) für die Fenofibrat-Monotherapie und die gleichzeitige Verabreichung von Ezetimib mit Fenofibrat, bereinigt um die Behandlungsexposition. Die entsprechenden Inzidenzraten für Cholezystektomie betrugen 0,6 % (0,0, 3,1) bzw. 1,7 % (0,6, 4,0) für Fenofibrat-Monotherapie und Ezetimib in Kombination mit Fenofibrat (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib + Rosuvastatin 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. Ansonsten war das Sicherheitsprofil von Rosuvastatin bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit dem bei Erwachsenen.

Ezetimib:
In einer Studie mit Kindern (6 bis 10 Jahre) mit heterozygoter familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie (n = 138) wurden Erhöhungen von ALT und/oder AST (≥ 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-Er-

höhungen (≥ 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

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

Ezetimib

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

Rosuvastatin

Es liegen keine veröffentlichten Daten zu einer Rosuvastatin-Überdosierung vor. Es gibt keine spezielle Therapie im Falle einer Rosuvastatin-Überdosierung.
Die Leberfunktion und die CK-Werte 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; Kombinationen verschiedener Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10BA06

Rosuvastatin/Ezetimib 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 [14C]-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

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 Rosuvastatin/Ezetimib 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 Rosuvastatin/Ezetimib 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 Rosuvastatin/Ezetimib 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). 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.
In einer Reihe von *In-vivo-* und *In-vitro-*Assays zeigte Ezetimib allein oder zusammen mit Statinen kein genotoxisches Potenzial.

Ezetimibe

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.

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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon Typ A
Croscarmellose-Natrium
Natriumdodecylsulfat
Povidon K30
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

PA/Alu/PVC/Alu-Folienblisterpackungen mit 28, 30, 56, 60, 90 oder 100 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Adamed Pharma S.A.
ul. Mariana Adamkiewicza, No. 6a, Pieńków
05-152 Pienków, Czosnów
Polen

Mitvertrieb
BERLIN-CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr. 7011526.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Januar 2025

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

6140000076