

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ROSUZET 10 mg/10 mg Filmtabletten  
 ROSUZET 20 mg/10 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

ROSUZET 10 mg/10 mg:

Runde, rosafarbene Filmtabletten im Durchmesser von 10,1 mm mit der Prägung „AL“ auf einer Seite.

ROSUZET 20 mg/10 mg:

Runde, rosafarbene Filmtabletten im Durchmesser von 10,6 mm mit zwei glatten Seiten.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

ROSUZET wird begleitend zu einer Diät als Substitutionstherapie zur Behandlung von primärer Hypercholesterolemie bei erwachsenen Patienten angewendet, die mit den individuellen Substanzen adäquat kontrolliert sind, die gleichzeitig in derselben Dosierung wie in der Fixdosiskombination, aber als getrennte Arzneimittel, verabreicht werden.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Der Patient sollte eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten und während seiner Behandlung mit ROSUZET diese Diät fortführen.

Die empfohlene Tagesdosis ist eine Filmtablette mit oder ohne Nahrung.

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

ROSUZET 10 mg/10 mg ist nicht zur Behandlung von Patienten geeignet, die eine 20-mg-Dosis Rosuvastatin benötigen.

ROSUZET sollte entweder  $\geq 2$  Stunden vor oder  $\geq 4$  Stunden nach der Gabe eines Gallensäurebinders eingenommen werden.

##### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ROSUZET bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

##### Anwendung bei älteren Patienten

Eine Anfangsdosis von 5 mg Rosuvastatin wird für Patienten  $> 70$  Jahre empfohlen

(siehe Abschnitt 4.4). Die Kombination ist nicht zur Initialtherapie geeignet. Es sollte die Initialbehandlung oder, falls nötig, die Dosisanpassung nur mit den Monokomponenten durchgeführt werden und nach Einstellung der geeigneten Dosen ist die Umstellung auf die Fixdosis-Kombination der entsprechenden Wirkstärke möglich.

##### Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die empfohlene Anfangsdosis ist 5 mg Rosuvastatin für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $< 60$  ml/min). Die Fixdosis-Kombination ist nicht zur Initialbehandlung geeignet. Bei Beginn der Behandlung oder zur Änderung der Dosis sollten Monokomponentenpräparate angewendet werden.

Die Anwendung von Rosuvastatin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist für alle Dosierungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

##### Dosierung bei Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (Child-Pugh-Scores von 5 bis 6). Die Behandlung mit ROSUZET wird bei Patienten mit mäßiger (Child-Pugh-Score 7 bis 9) oder schwerer (Child-Pugh-Score  $> 9$ ) Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). ROSUZET ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### Ethnische Gruppen

Erhöhte systemische Exposition von Rosuvastatin wurde bei asiatischen Patienten beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die empfohlene Anfangsdosis ist 5 mg Rosuvastatin für Patienten mit asiatischer Abstammung. Die Fixdosis-Kombination ist nicht zur Initialbehandlung geeignet. Bei Beginn der Behandlung oder zur Änderung der Dosis sollten Monokomponentenpräparate angewendet werden.

##### Genetischer Polymorphismus

Spezielle Arten von genetischen Polymorphismen sind bekannt, die zu einer Erhöhung der Rosuvastatin-Exposition führen können (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten, bei welchen solch ein Polymorphismus bekannt ist, wird eine Reduktion der Dosierung empfohlen.

##### Dosierung bei Patienten mit Prädisposition für Myopathie

Die empfohlene Anfangsdosis ist 5 mg Rosuvastatin für Patienten mit prädisponierenden Faktoren für das Auftreten einer Myopathie (siehe Abschnitt 4.4). Die Fixdosis-Kombination ist nicht zur Initialbehandlung geeignet. Bei Beginn der Behandlung oder zur Änderung der Dosis sollten Monokomponentenpräparate angewendet werden.

##### Begleittherapie

Rosuvastatin ist ein Substrat für unterschiedliche Transportproteine (z. B. OATP1B1 und BCRP). Das Myopathie-Risiko (einschließlich Rhabdomyolyse) ist erhöht, wenn ROSUZET gleichzeitig mit bestimmten Arznei-

mitteln verabreicht wird, welche die Plasmakonzentration von Rosuvastatin aufgrund von Wechselwirkungen mit diesen Transportproteinen erhöhen können (z. B. Ciclosporin und bestimmte Proteasehemmer, einschließlich Kombinationen von Ritonavir mit Atazanavir, Lopinavir und/oder Tipranavir; siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Nach Möglichkeit sollten alternative Medikamente und, falls nötig, ein vorübergehendes Absetzen der Behandlung mit ROSUZET in Betracht gezogen werden. In Situationen, in denen die gleichzeitige Gabe dieser Arzneimittel mit ROSUZET unvermeidbar ist, sollten der Nutzen und das Risiko der gleichzeitigen Behandlung und Dosisanpassungen von Rosuvastatin sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

##### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

ROSUZET sollte einmal täglich zur gleichen Tageszeit mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Filmtablette sollte als Ganzes mit einem Glas Wasser geschluckt werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe (Rosuvastatin, Ezetimib) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasen auf mehr als das 3-fache des oberen Normalwertes (ULN) (siehe Abschnitt 4.4)
- während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.6)
- bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min) (siehe Abschnitt 5.2)
- bei Patienten mit Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)
- bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin einnehmen (siehe Abschnitt 4.5)

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Rosuvastatin wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, berichtet. Zum Zeitpunkt der Verordnungen 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 ROSUZET sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Wenn der Patient unter der Anwendung von ROSUZET eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder DRESS entwickelt hat, darf die

Behandlung mit ROSUZET bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

#### Wirkungen auf die Leber

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

Es wird empfohlen, 3 Monate nach Beginn einer Rosuvastatin-Behandlung Leberfunktionstests durchzuführen. Rosuvastatin muss abgesetzt oder die Dosis reduziert werden, wenn die Serumtransaminasenkonzentration höher als auf das Dreifache des oberen Normalwertes ansteigt.

Bei Patienten mit sekundärer Hypercholesterinämie, die durch Hypothyreose oder nephrotisches Syndrom hervorgerufen wird, sollte die zugrunde liegende Erkrankung behandelt werden, bevor eine Therapie mit ROSUZET begonnen wird.

Aufgrund fehlender Daten zu Auswirkungen einer erhöhten Exposition mit Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberinsuffizienz wird ROSUZET für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### Wirkungen auf die Nieren

Mit Urinreststreifen diagnostizierte Proteinurie meist tubulärer Genese wurde bei Patienten, die mit höheren Dosen Rosuvastatin, insbesondere 40 mg behandelt wurden, beobachtet, wobei diese in den meisten Fällen vorübergehend oder intermittierend war. Proteinurie hat sich nicht als Anzeichen für eine akute oder fortschreitende Erkrankung der Nieren herausgestellt (siehe Abschnitt 4.8).

#### Wirkungen auf die Skelettmuskulatur

Bei mit Rosuvastatin behandelten Patienten wurde über Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur, z. B. Myalgie, Myopathie und selten Rhabdomyolyse, bei allen Dosierungen und besonders bei Dosierungen  $> 20$  mg berichtet.

Nach Markteinführung von Ezetimib wurden Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Jedoch wurde eine Rhabdomyolyse sehr selten unter Monotherapie mit Ezetimib sowie sehr selten nach Kombination von Ezetimib mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko in Verbindung stehen, berichtet. Bei Verdacht auf eine Myopathie aufgrund muskulärer Symptomatik oder bei Diagnose einer Myopathie durch Erhöhungen der Creatin-Phosphokinase sollten Ezetimib, jegliches Statin sowie alle anderen Arzneimittel, die der Patient begleitend einnimmt, die bekannter Weise ein Rhabdomyolyserisiko beinhalten, sofort abgesetzt werden. Alle Patienten, die eingestellt werden, sollten aufgeklärt werden, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend zu berichten (siehe Abschnitt 4.8).

#### Messung der Creatin-Kinase

Creatin-Kinase (CK) sollte nicht nach schweren körperlichen Anstrengungen gemessen werden oder wenn andere plausible Gründe für einen CK-Anstieg vorliegen, die die Interpretation des Ergebnisses verfälschen können.

Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant erhöht sind ( $> 5 \times$  ULN), sollte innerhalb von 5 bis 7 Tagen eine weitere Messung zur Bestätigung der Ergebnisse durchgeführt werden. Wenn der Wiederholungstest die CK-Ausgangswerte  $> 5 \times$  ULN bestätigt, darf die Behandlung nicht begonnen werden.

#### Vor der Behandlung

Wie andere HMG-CoA-Reduktasehemmer sollte ROSUZET bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse nur mit Vorsicht verschrieben werden. Solche Faktoren beinhalten:

- Nierenfunktionsstörung
- Hypothyreose
- erbliche Muskelstörungen in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte
- Vorgeschichte muskulärer Toxizität mit einem anderen HMG-CoA-Reduktasehemmer oder einem Fibrat
- Alkoholmissbrauch
- Alter  $> 70$  Jahre
- Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können (siehe Abschnitt 5.2)
- gleichzeitige Anwendung von Fibraten.

Bei solchen Patienten muss das Risiko einer Behandlung in Relation zu dem möglichen Nutzen gestellt werden und eine klinische Überwachung wird empfohlen. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant über den Normwerten ( $> 5 \times$  ULN) liegen, darf die Behandlung nicht begonnen werden.

#### Während der Behandlung

Patienten sollten angewiesen werden, unklaren Muskelschmerz, Schwäche oder Krämpfe unverzüglich zu melden, insbesondere, wenn sie mit Unwohlsein oder Fieber verbunden sind. Die CK-Spiegel sollten bei diesen Patienten gemessen werden. Die Therapie muss abgebrochen werden, wenn die CK-Spiegel deutlich erhöht ( $> 5 \times$  ULN) oder wenn die muskulären Symptome schwerwiegend sind und tägliche Beschwerden verursachen (selbst wenn die CK-Werte  $\leq 5 \times$  ULN sind). Routinemäßige Kontrolle von CK-Werten bei asymptomatischen Patienten ist nicht gerechtfertigt.

Es gab sehr seltene Berichte einer immunvermittelten nekrotisierenden Myopathie (IMNM) während oder nach einer Behandlung mit Statinen, darunter Rosuvastatin. IMNM ist klinisch gekennzeichnet durch proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Creatin-Kinase, die trotz des Absetzens der Statin-Behandlung persistieren. Bei einer geringen Anzahl an Patienten in klinischen Studien zeigte die Behandlung mit Rosuvastatin und einer begleitenden Therapie keine Hinweise auf eine verstärkte Wirkung auf die Skelettmuskulatur. Es wurde jedoch eine Zunahme der Inzidenz von Myositis und Myopathie bei jenen Patienten beobachtet, die andere HMG-CoA-Reduktasehemmer zusammen mit Fibrinsäurederivaten einschließlich Gemfibrozil, Cyclosporin, Azol-Antimykotika, Proteasehemmern und Makrolidantibiotika erhielten. Gemfibrozil erhöht das Risiko einer Myopathie, wenn es gemeinsam mit bestimmten HMG-CoA-Reduktasehemmern gegeben wird. Daher wird die Kombination von ROSUZET und Gemfibrozil nicht empfohlen.

Der Vorteil weiterer Veränderungen des Lipidspiegels durch gemeinsame Gabe von ROSUZET mit Fibraten sollte sorgfältig gegen das potentielle Risiko solcher Kombinationen abgewogen werden.

ROSUZET darf nicht bei Patienten mit akuten schweren Erkrankungen, die auf eine Myopathie hinweisen, oder prädisponierend für die Entwicklung eines Nierenversagens als Folge einer Rhabdomyolyse sind (z. B. Sepsis, Hypotonie, größere chirurgische Eingriffe, Trauma, schwere Stoffwechsel-, endokrine- und Elektrolytstörungen; oder unkontrollierte Krampfanfälle) angewendet werden.

#### Interstitielle Lungenerkrankung

Es wurden Ausnahmefälle von interstitieller Lungenerkrankung mit einigen Statinen besonders bei Langzeittherapie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Symptomen können Dyspnoe, nichtproduktiver Husten und eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands (Ermüdung, Gewichtsverlust und Fieber) zählen. Falls vermutet wird, dass ein Patient unter interstitieller Lungenerkrankung leidet, sollte die Statintherapie abgesetzt werden.

#### Diabetes mellitus

Es gibt Anzeichen dafür, dass Statine als Klasse den Blutzucker erhöhen und bei einigen Patienten, die ein hohes Risiko für eine zukünftige Entwicklung eines Diabetes mellitus aufweisen, eine Hyperglykämie, die eine Diabetesbehandlung erforderlich macht, verursachen können. Dieses Risiko wird jedoch durch die Verringerung des vaskulären Risikos mit Hilfe der Statine aufgewogen. Daher sollte es kein Grund für das Absetzen der Statinbehandlung sein. Risikopatienten (Nüchternblutglucose 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyceride, Hypertonie) sollten sowohl klinisch als auch biochemisch gemäß nationalen Richtlinien überwacht werden.

In der JUPITER-Studie betrug die berichtete Gesamthäufigkeit von Diabetes mellitus 2,8 % bei Rosuvastatin und 2,3 % bei Placebo, meistens bei Patienten mit Nüchternblutglucose von 5,6 bis 6,9 mmol/l.

#### Ethnische Gruppen

Pharmakokinetische Studien mit Rosuvastatin zeigen eine erhöhte Exposition in asiatischen Probanden im Vergleich zu kaukasischen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ROSUZET bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen, daher wird seine Anwendung bei dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

#### Lebererkrankung und Alkohol

ROSUZET sollte bei Patienten, die übermäßig Alkohol konsumieren und/oder eine Vorgeschichte einer Lebererkrankung haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Cyclosporin: Siehe Abschnitt 4.3 und 4.5.

#### Proteasehemmer

Bei Probanden, die Rosuvastatin gleichzeitig mit verschiedenen Proteasehemmern in Kombination mit Ritonavir erhielten, wurde eine erhöhte systemische Exposition gegenüber Rosuvastatin beobachtet. Es sollten sowohl der Nutzen der Lipidsenkung

durch Anwendung von ROSUZET bei HIV-Patienten unter Proteasehemmern als auch das Potential für erhöhte Rosuvastatin-Plasmakonzentrationen berücksichtigt werden, wenn eine Rosuvastatintherapie bei mit Proteasehemmern behandelten Patienten eingeleitet und hochtitriert wird. Die gleichzeitige Anwendung mit bestimmten Proteasehemmern wird nicht empfohlen, es sei denn, die Dosis wird angepasst (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

#### Fibrate

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

#### Fusidinsäure

ROSUZET darf nicht zusammen mit systemischen Präparaten von Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach der Unterbrechung einer Behandlung mit Fusidinsäure verabreicht werden. Bei Patienten, bei denen die Anwendung von systemischer Fusidinsäure unvermeidlich ist, sollte die Statin-Behandlung während der Fusidinsäure-Behandlung vorübergehend ausgesetzt werden. Es wurde von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, die Fusidinsäure in Kombination mit Statinen erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5). Patienten sollte angeraten werden, bei irgendwelchen Anzeichen für Muskelschwäche, Schmerzen oder Empfindlichkeit sofort ärztlichen Rat einzuholen.

Die Statin-Therapie kann 7 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis Fusidinsäure wieder aufgenommen werden.

Unter außergewöhnlichen Umständen, wenn eine langwierige systemische Fusidinsäure-Therapie benötigt wird z. B. bei der Behandlung von schweren Infektionen – sollte die gleichzeitige Verabreichung von ROSUZET und Fusidinsäure nur fallweise und unter strenger ärztlicher Aufsicht in Erwägung gezogen werden.

#### Antikoagulationen

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

ROSUZET Filmtabletten enthalten Natrium  
 ROSUZET enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### Gegenanzeigen

Ciclosporin: Während einer gleichzeitigen Behandlung mit Rosuvastatin und Ciclosporin waren die Rosuvastatin-AUC-Werte im Durchschnitt 7-mal höher als die bei gesunden Probanden beobachteten (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung hatte keinen Einfluss auf die Ciclosporin-Plasmakonzentrationen.

Die gleichzeitige Gabe von ROSUZET 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 höher (Bereich von 2,3- bis 7,9-fach) verglichen mit einer gesunden Kontrollpopulation einer anderen Studie (n = 17) unter Ezetimib allein. In einer anderen Studie wies ein Patient nach einer Nierentransplantation mit schwerer Niereninsuffizienz, der Ciclosporin und zahlreiche andere Arzneimittel erhielt, eine 12-fach höhere Gesamt-Ezetimib-Exposition auf im Vergleich zu den anderen Kontrollpersonen die ausschließlich Ezetimib bekamen. 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 150%igen Zunahme des AUC von Ciclosporin (Bereich von 10%iger Abnahme bis 51%ige Zunahme) verglichen mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin allein. Eine kontrollierte Studie zur Wirkung von gleichzeitig verabreichtem Ezetimib auf die Ciclosporin-Exposition bei nierentransplantierten Patienten wurde nicht durchgeführt.

#### Nicht empfohlene Kombinationen

Proteasehemmer: Obwohl der genaue Mechanismus der Wechselwirkung unbekannt ist, kann die gleichzeitige Anwendung von Proteasehemmern die Rosuvastatin-Exposition stark erhöhen (siehe Tabelle auf Seite 4). So wurde beispielsweise in einer pharmakokinetischen Studie die gleichzeitige Gabe von 10 mg Rosuvastatin und einem Kombinationsprodukt aus zwei Proteasehemmern (300 mg Atazanavir/100 mg Ritonavir) bei gesunden Freiwilligen mit einer ungefähr 3-fachen und 7-fachen Zunahme der AUC bzw. C<sub>max</sub> von Rosuvastatin assoziiert. Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und einigen Proteasehemmer-Kombinationen kann nach einer sorgfältigen Abwägung der Dosisanpassungen von Rosuvastatin basierend auf der erwarteten Zunahme der Rosuvastatin-Exposition in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und Tabelle auf Seite 4). Die Kombination ist nicht als Initialtherapie geeignet. Die Initialbehandlung oder, falls nötig, die Dosisanpassung sollte nur mit den Monokomponenten durchgeführt werden, und nach Einstellung der geeigneten Dosierungen ist die Umstellung auf die Fixdosis-Kombination der entsprechenden Wirkstärke möglich.

Inhibitoren der Transportproteine: Rosuvastatin ist ein Substrat für bestimmte Transportproteine, einschließlich des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1 und des Efflux-Transporters BCRP. Die gleichzeitige Gabe von ROSUZET und Arzneimitteln, die Hemmer dieser Transportproteine sind, kann zu erhöhten Rosuvastatin-Plasmakonzentrationen und einem erhöhten Myopathie-Risiko führen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und Tabelle auf Seite 4).

#### Gemfibrozil und andere lipidsenkende

Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Gemfibrozil führte zu einem 2-fachen Anstieg der Rosuvastatin C<sub>max</sub> und AUC (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil erhöhte die Konzentration von Gesamt-Ezetimib mäßig (ungefähr 1,7-fach).

Basierend auf den Daten spezifischer Wechselwirkungsstudien sind keine pharmakokinetisch relevanten Wechselwirkungen von Rosuvastatin und Fenofibrat zu erwarten, es könnte jedoch eine pharmakodynamische Wechselwirkung eintreten.

Die gleichzeitige Anwendung von Fenofibrat erhöhte die Konzentration von Gesamt-Ezetimib mäßig (ungefähr 1,5-fach). Fenofibrat und andere Fibrate erhöhen das Risiko einer Myopathie, wenn sie gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktasehemmern gegeben werden, wahrscheinlich, weil sie eine Myopathie hervorrufen können, wenn sie allein gegeben werden.

Bei Patienten unter Fenofibrat und Ezetimib 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 Anwendung von Ezetimib mit anderen Fibraten wurde nicht untersucht. Fibrate können die Cholesterinausscheidung über die Galle erhöhen und so zu Cholelithiasis führen. In Tierstudien erhöhte Ezetimib manchmal den Cholesteringehalt in der Galle, jedoch nicht bei allen Tierarten (siehe Abschnitt 5.3). Ein lithogenes Risiko in Zusammenhang mit der therapeutischen Anwendung von Ezetimib kann nicht ausgeschlossen werden.

Fusidinsäure: Das Risiko für Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann durch die gleichzeitige Verabreichung von systemischer Fusidinsäure mit Statinen erhöht werden. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung (ob sie pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beides ist) ist bislang unbekannt. Es wurde von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, die diese Kombination erhielten.

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

#### Andere Wechselwirkungen

Antazida: Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin zusammen mit einer Aluminium- und Magnesiumhydroxid-haltigen Antazida-Suspension führte zu einer Senkung der Rosuvastatin-Plasmaspiegel um ca. 50 %. Dieser Effekt war abgeschwächt, wenn das Antazidum 2 Stunden nach Rosuvastatin verabreicht wurde. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung wurde nicht untersucht.

Die gleichzeitige Anwendung von Antazida verminderte die Resorptionsrate von Ezetimib, beeinflusste aber nicht die Bioverfügbarkeit von Ezetimib. Der verminderten

Resorptionsrate wird keine klinische Bedeutung beigemessen.

**Erythromycin:** Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Erythromycin führte zu einer 20 % Abnahme der  $AUC_{0-1}$  und zu einer 30 % Senkung der  $C_{max}$  von Rosuvastatin. Diese Wechselwirkung dürfte durch eine Zunahme der Darmmotilität, ausgelöst durch Erythromycin, verursacht werden.

**Cytochrom-P450-Enzyme:** Ergebnisse aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zeigen, dass Rosuvastatin auf Cytochrom-P450-Isoenzyme weder hemmend noch induzierend wirkt. Außerdem ist Rosuvastatin ein schlechtes Substrat für diese Isoenzyme. Daher werden keine Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund von Cytochrom-P450-vermitteltem Metabolismus erwartet. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Rosuvastatin und entweder Fluconazol (einem Hemmstoff von CYP2C9 und CYP3A4) oder Ketoconazol (einem Hemmstoff von CYP2A6 und CYP3A4) beobachtet.

In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass Ezetimib die Enzyme des Cytochrom-P450-Metabolismus nicht induziert. Es wurden keine klinisch bedeutenden pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Ezetimib und Arzneimitteln beobachtet, die bekanntermaßen über Cytochrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 und 3A4 oder N-Acetyltransferase metabolisiert werden.

**Vitamin-K-Antagonisten:** Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern kann der Beginn der Behandlung mit Rosuvastatin oder eine Steigerung der Rosuvastatin-Dosis bei Patienten, die gleichzeitig mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin oder ein anderes Coumarin-Antikoagulans) behandelt werden, zu einem Anstieg der „International Normalized Ratio“ (INR) führen. Ein Absetzen oder eine schrittweise Verringerung der Rosuvastatin-Dosis kann zu einer Verringerung der INR führen. In solchen Situationen ist eine geeignete Überwachung der INR wünschenswert.

In einer Studie an 12 gesunden erwachsenen Männern hatte die gleichzeitige Anwendung von Ezetimib (10 mg einmal täglich) keine signifikante Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von Warfarin und auf die Prothrombinzeit.

Nach Markteinführung wurde jedoch über Erhöhungen der „International Normalized Ratio“ (INR) bei Patienten unter Therapie mit Warfarin oder Fluindion berichtet, die zusätzlich Ezetimib erhielten. Bei gleichzeitiger Gabe von ROSUZET und Warfarin, einem anderen Coumarin-Antikoagulans oder Fluindion ist die INR entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

**Ticagrelor:** Ticagrelor kann die renale Ausscheidung von Rosuvastatin beeinflussen, wodurch sich das Risiko einer Rosuvastatin-Akkumulation erhöht. Obwohl der genaue Mechanismus nicht bekannt ist, führte die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Rosuvastatin in einigen Fällen zu einer Abnahme der Nierenfunktion, erhöhten CPK-Werten und Rhabdomyolyse.

**Orale Kontrazeptiva/Hormonersatztherapie (HRT):** Die gleichzeitige Gabe von Rosuvastatin und einem oralen Kontrazeptivum führte zu einem 26%igen bzw. 34%igen Anstieg der Ethinyl-Östradiol- und Norgestrel-AUC. Dieser Konzentrationsanstieg sollte bei der Wahl der Dosis des oralen Kontrazeptivums berücksichtigt werden. Es gibt keine pharmakokinetischen Daten von Patienten, die gleichzeitig Rosuvastatin und eine Hormonersatztherapie erhalten, und daher kann ein ähnlicher Effekt nicht ausgeschlossen werden. Die Kombination wurde jedoch eingehend bei Frauen in klinischen Studien angewendet und wurde gut 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 mittlere Fläche unter der Kurve (AUC) von Gesamt-Ezetimib (Ezetimib und glukuronidiertes Ezetimib) um ca. 55 %. Die gesteigerte Senkung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) durch Hinzufügen von Ezetimib zu Colestyramin könnte durch diese Interaktion vermindert werden (siehe Abschnitt 4.2).

**Statine:** Es wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet, wenn Ezetimib zusammen mit Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Fluvastatin oder Rosuvastatin verabreicht wurde.

**Andere Arzneimittel:** Basierend auf Daten spezifischer Wechselwirkungsstudien ist keine klinisch relevante Wechselwirkung zwischen Rosuvastatin und Digoxin zu erwarten.

In klinischen Interaktionsstudien hatte Ezetimib bei gleichzeitiger Anwendung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dapsone, Dextromethorphan, Digoxin, Glipizid, Tolbutamid oder Midazolam. Cimetidin hatte

bei gleichzeitiger Anwendung mit Ezetimib keinen Einfluss auf dessen Bioverfügbarkeit.

**Wechselwirkungen, die Dosisanpassungen von Rosuvastatin erfordern (siehe auch Tabelle):** Wenn es notwendig ist, Rosuvastatin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln anzuwenden, die bekanntermaßen die Exposition gegenüber Rosuvastatin erhöhen, sollten die Dosen angepasst werden. Beginnen Sie mit einer einmal täglichen 5-mg-Dosis Rosuvastatin, falls die erwartete Zunahme der Exposition (AUC) etwa 2-fach oder höher ist. Die maximale tägliche Dosis sollte so angepasst werden, dass die erwartete Rosuvastatin-Exposition eine tägliche Rosuvastatin-Dosis von 40 mg, die ohne interagierende Arzneimittel eingenommen wurde, voraussichtlich nicht übersteigt – zum Beispiel eine Rosuvastatin-Dosis von 20 mg mit Gemfibrozil (1,9-fache Zunahme) und eine Rosuvastatin-Dosis von 10 mg mit der Kombination Atazanavir/Ritonavir (3,1-fache Zunahme).

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

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

ROSUZET ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen entsprechende kontrazeptive Maßnahmen anwenden.

#### Schwangerschaft

##### Rosuvastatin:

Da Cholesterin und andere Produkte der Cholesterinbiosynthese für die Entwicklung des Fötus notwendig sind, überwiegt das von der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase potenziell ausgehende Risiko den Vorteil einer Behandlung während der Schwanger-

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

| Dosierung des interagierenden Arzneimittels  | Rosuvastatin-Dosierung        | Veränderung der Rosuvastatin-AUC* |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| Ciclosporin 75 mg zweimal täglich bis 200 mg zweimal täglich, 6 Monate   | 10 mg einmal täglich, 10 Tage | 7,1-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 ↑                        |
| Simeprevir 150 mg einmal täglich, 7 Tage   | 10 mg, Einzeldosis            | 2,8-fach ↑                        |
| Velpatasvir 100 mg einmal täglich  | 10 mg, Einzeldosis            | 2,7-fach ↑                        |
| Ombitasvir 25 mg/Paritaprevir 150 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich/Dasabuvir 400 mg zweimal täglich, 14 Tage | 5 mg, Einzeldosis             | 2,6-fach ↑                        |
| Grazoprevir 200 mg/Elbasvir 50 mg einmal täglich, 11 Tage  | 10 mg, Einzeldosis            | 2,3-fach ↑                        |
| Glecaprevir 400 mg/Pibrentasvir 120 mg einmal täglich, 7 Tage  | 5 mg einmal täglich, 7 Tage   | 2,2-fach ↑                        |
| Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 17 Tage   | 20 mg einmal täglich, 7 Tage  | 2,1-fach ↑                        |

Fortsetzung auf Seite 5

## Fortsetzung Tabelle

| Dosierung des interagierenden Arzneimittels                   | Rosuvastatin-Dosierung       | Veränderung der Rosuvastatin-AUC* |
|---|------------------------------|-----------------------------------|
| Clopidogrel 300 mg Belastungsdosis, 24 Stunden danach 75 mg   | 20 mg, Einzeldosis           | 2-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 ↑**                      |
| Fosamprenavir 700 mg/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 8 Tage | 10 mg, Einzeldosis           | ↔                                 |
| Aleglitazar 0,3 mg, 7 Tage                                    | 40 mg, 7 Tage                | ↔                                 |
| Silymarin 140 mg dreimal täglich, 5 Tage                      | 10 mg, Einzeldosis           | ↔                                 |
| Fenofibrat 67 mg dreimal täglich, 7 Tage                      | 10 mg, 7 Tage                | ↔                                 |
| Rifampin 450 mg einmal täglich, 7 Tage                        | 20 mg, Einzeldosis           | ↔                                 |
| Ketoconazol 200 mg zweimal täglich, 7 Tage                    | 80 mg, Einzeldosis           | ↔                                 |
| Fluconazol 200 mg einmal täglich, 11 Tage                     | 80 mg, Einzeldosis           | ↔                                 |
| 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 angegebenen Daten stellen ein einfaches Verhältnis zwischen gleichzeitiger Gabe und Rosuvastatin allein dar. Die als % angegebenen Veränderungen stellen den Unterschied in % zur alleinigen Gabe von Rosuvastatin dar.

Eine Zunahme wird als „↑“, keine Veränderung als „↔“, Verringerung als „↓“ angezeigt

\*\* Es wurden mehrere Interaktionsstudien bei verschiedenen Rosuvastatin-Dosierungen durchgeführt. Die Tabelle zeigt das signifikanteste Verhältnis.

schaft. Tierexperimentelle Studien erbrachten begrenzte Anzeichen einer Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Falls eine Patientin während der Anwendung mit ROSUZET schwanger wird, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.

**Ezetimib:**

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ezetimib während einer Schwangerschaft vor.

Tierstudien zur Monotherapie mit Ezetimib lassen keine direkte oder indirekte schädlichen Wirkungen auf die Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

**Stillzeit****Rosuvastatin:**

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

**Ezetimib:**

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

**Fertilität**

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zu den Auswirkungen von Ezetimib auf die menschliche Fertilität vor. Ezetimib hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität von

männlichen oder weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

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

ROSUZET hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien zur Bestimmung der Wirkung von Rosuvastatin und/oder Ezetimib auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch sollte man beim Lenken eines Fahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen beachten, dass während der Behandlung Schwindel auftreten kann.

**4.8 Nebenwirkungen**
**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

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

In klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 112 Wochen, wurde täglich 10 mg Ezetimib allein an 2.396 Patienten oder bei 11.308 Patienten zusammen mit einem Statin oder bei 185 Patienten zusammen mit Fenofibrat, gegeben. Nebenwirkungen waren meist leicht und vorübergehend. Die Gesamtinzidenz der Nebenwirkungen war zwischen Ezetimib und Placebo ähnlich.

Ebenso war die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen zwischen Ezetimib und Placebo vergleichbar.

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

**Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 6

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern neigt die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen dazu dosisabhängig zu sein.

**Wirkungen auf die Nieren:** Mit Urinreststreifen diagnostizierte Proteinurie, meist tubulärer Genese, wurde bei Rosuvastatin behandelten Patienten, beobachtet. Abweichungen des Hämoproteins von 0 oder Spuren auf ++ oder mehr wurden manchmal während der Behandlung mit 10 und 20 mg bei weniger als 1 % der Patienten und bei ungefähr 3 % der Patienten, die mit 40 mg behandelt wurden, gesehen. Eine geringe Zunahme der Abweichung von 0 oder Spuren auf + wurde bei der 20-mg-Dosis beobachtet. In den meisten Fällen vermindert oder verschwindet die Proteinurie spontan bei der Fortsetzung der Therapie. Eine Überprüfung von Daten aus klinischen Studien und Post-Marketing-Erfahrungen hat bisher keinen kausalen Zusammenhang zwischen Proteinurie und akuter oder progressiver Nierenerkrankung ausgewiesen.

Hämaturie wurde bei mit Rosuvastatin behandelten Patienten beobachtet und klinische Studiendaten zeigen, dass das Auftreten gering ist.

**Wirkungen auf die Skelettmuskulatur:**

Bei mit Rosuvastatin behandelten Patienten wurde bei allen Dosierungen und besonders bei Dosierungen  $> 20$  mg über Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur, z. B. Myalgie, Myopathie (einschließlich Myositis) und selten Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen berichtet.

Ein dosisabhängiger Anstieg der CK-Spiegel wurde bei Patienten, die Rosuvastatin nahmen, beobachtet. In der Mehrheit der Fälle war dieser geringfügig, asymptomatisch und vorübergehend. Wenn die CK-Spiegel erhöht sind ( $> 5 \times$  ULN), muss die

| Systemorganklassen gemäß MedDRA                                   | Häufig   | Gelegentlich  | Selten   | Sehr selten   | Nicht bekannt  |
|---|--|---|--|---|--|
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>               |  |   | Thrombozytopenie <sup>2</sup>  |   | Thrombozytopenie <sup>5</sup>  |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                              |  |   | Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem <sup>2</sup>   |   | Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Ausschlag, Urtikaria, Anaphylaxie und Angioödem) <sup>5</sup>   |
| <b>Endokrine Erkrankungen</b>                                     | Diabetes mellitus <sup>1,2</sup>   |   |  |   |  |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                      |  | Appetit vermindert <sup>3</sup>   |  |   |  |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                |  |   |  |   | Depression <sup>2,5</sup>  |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                             | Kopfschmerzen <sup>2,4</sup> , Schwindelgefühl <sup>2</sup>  | Parästhesie <sup>4</sup>  |  | Polyneuropathie <sup>2</sup> , Gedächtnisverlust <sup>2</sup> | periphere Neuropathie <sup>2</sup> , Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und Alpträume) <sup>2</sup> ; Schwindelgefühl <sup>5</sup> ; Parästhesie <sup>5</sup>   |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>  |  | Hitzewallung <sup>3</sup> ; Hypertonie <sup>3</sup>   |  |   |  |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |  | Husten <sup>3</sup>   |  |   | Husten <sup>2</sup> , Dyspnoe <sup>2,5</sup>   |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                    | Obstipation <sup>2</sup> , Übelkeit <sup>2</sup> , Abdominalschmerz <sup>2,3</sup> , Durchfall <sup>3</sup> , Flatulenz <sup>3</sup> | Dyspepsie <sup>3</sup> , gastroösophageale Refluxerkrankung <sup>3</sup> ; Übelkeit <sup>3</sup> ; Mundtrockenheit <sup>4</sup> ; Gastritis <sup>4</sup>                                    | Pankreatitis <sup>2</sup>  |   | Durchfall <sup>2</sup> ; Pankreatitis <sup>5</sup> ; Obstipation <sup>5</sup>  |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                              |  |   | erhöhte hepatische Transaminasen <sup>2</sup>  | Ikterus <sup>2</sup> , Hepatitis <sup>2</sup>                 | Hepatitis <sup>5</sup> , Cholelithiasis <sup>5</sup> , Cholezystitis <sup>5</sup>  |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>         |  | Pruritus <sup>2,4</sup> , Ausschlag <sup>2,4</sup> , Urtikaria <sup>2-4</sup>   |  |   | Stevens-Johnson-Syndrom <sup>2</sup> , Erythema multiforme <sup>5</sup> , Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)   |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>     | Myalgie <sup>2-4</sup>   | Arthralgie <sup>3</sup> ; Muskelspasmen <sup>3</sup> ; Nackenschmerzen <sup>3</sup> , Rückenschmerzen <sup>4</sup> ; Muskelschwäche <sup>4</sup> , Schmerz in einer Extremität <sup>4</sup> | Myopathie (einschließlich Myositis) <sup>2</sup> , Rhabdomyolyse <sup>2</sup> , Lupus-ähnliches Syndrom <sup>2</sup> , Muskelriss <sup>2</sup> | Arthralgie <sup>2</sup>                                       | immunvermittelte nekrotisierende Myopathie <sup>2</sup> , Sehnenerkrankungen, manchmal durch Riss erschwert <sup>2</sup> , Arthralgie <sup>5</sup> , Myalgie <sup>5</sup> ; Myopathie/Rhabdomyolyse <sup>5</sup> (siehe Abschnitt 4.4) |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                       |  |   |  | Hämaturie <sup>2</sup>  |  |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>      |  |   |  | Gynäkomastie <sup>2</sup>                                     |  |
| <b>Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>          | Asthenie <sup>2</sup> , Ermüdung <sup>3</sup>  | Brustkorbschmerz <sup>3</sup> , Schmerz <sup>3</sup> , Asthenie <sup>4</sup> ; Ödem peripher <sup>4</sup>   |  |   | Ödem <sup>2</sup> , Asthenie <sup>5</sup>  |
| <b>Untersuchungen</b>   | ALT und/oder AST erhöht <sup>4</sup>   | ALT und/oder AST erhöht <sup>3</sup> , CPK erhöht <sup>3</sup> , Gamma-Glutamyltransferase erhöht <sup>3</sup> , Leberfunktionstest anomal <sup>3</sup>                                     |  |   |  |

<sup>1</sup> Die Häufigkeit hängt von der Anwesenheit oder Abwesenheit von Risikofaktoren ab (Nüchternblutglucose  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyceride, Vorgeschichte von Hypertonie) – für Rosuvastatin.

<sup>2</sup> Nebenwirkungsprofil für Rosuvastatin basierend auf Daten aus klinischen Studien und umfassender Post-Marketing-Erfahrung.

<sup>3</sup> Ezetimib in Monotherapie. Nebenwirkungen wurden bei mit Ezetimib behandelten Patienten (N = 2.396) und bei einer größeren Inzidenz als Placebo (N = 1.159) beobachtet.

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

<sup>5</sup> Zusätzliche Nebenwirkungen von Ezetimib, die in der Post-Marketing-Erfahrung berichtet wurden. Da diese Nebenwirkungen aus spontanen Berichten stammen, ist ihre tatsächliche Häufigkeit unbekannt und kann nicht abgeschätzt werden.

Behandlung abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

**Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden bei einigen Statinen berichtet:**

- Sexuelle Dysfunktion
- Ausnahmefälle von interstitieller Lungenerkrankung, besonders bei Langzeitbehandlung (siehe Abschnitt 4.4)

Rhabdomyolyse, schwerwiegende renale Ereignisse und schwerwiegende hepatische Ereignisse (hauptsächlich erhöhte hepatische Transaminasen) werden bei Rosuvastatin-Dosen von 40 mg häufiger berichtet.

#### **Laborwerte**

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

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

#### **Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ROSUZET bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

**Rosuvastatin:** In einer klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen, die Rosuvastatin über einen Zeitraum von 52 Wochen erhielten, wurden Creatin-Kinase-Erhöhungen von  $> 10 \times$  ULN und Muskelsymptome nach Leibesübungen oder gesteigerter körperlicher Aktivität häufiger beobachtet als bei Erwachsenen. Ansonsten war das Sicherheitsprofil von Rosuvastatin bei Kindern und Jugendlichen, verglichen mit Erwachsenen, ähnlich.

**Ezetimib:** Pädiatrische Patienten (6 bis 17 Jahre)

In einer Studie mit pädiatrischen Patienten (6 bis 10 Jahre) mit heterozygoter familiärer oder nicht familiärer Hypercholesterinämie

(n = 138) wurden Erhöhungen von ALT und/oder AST ( $\geq 3 \times$  ULN, in Folge) bei 1,1 % (1 Patient) der Patienten unter Ezetimib beobachtet, im Vergleich zu 0 % in der Placebo Gruppe. Es wurden keine Erhöhungen von CPK ( $\geq 10 \times$  ULN) beobachtet. Es wurden keine Fälle von Myopathie berichtet.

In einer getrennten Studie mit heranwachsenden Patienten (10 bis 17 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n = 248) wurden Erhöhungen von ALT und/oder AST ( $\geq 3 \times$  ULN, in Folge) bei 3 % (4 Patienten) der Patienten unter Ezetimib/Simvastatin beobachtet, im Vergleich zu 2 % (2 Patienten) unter Simvastatin-Monotherapie; für CPK-Erhöhungen ( $\geq 10 \times$  ULN) lagen diese Werte bei 2 % (2 Patienten) bzw. bei 0 %. Es wurden keine Fälle von Myopathie berichtet. Diese Studien waren zum Vergleich von seltenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht 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**

Zu einer Rosuvastatin-Überdosierung liegen keine Daten in der publizierten Literatur vor. Es gibt keine spezifische Behandlung für den Fall einer Überdosierung mit Rosuvastatin.

In klinischen Studien wurde die Einnahme von 50 mg Ezetimib/Tag bei 15 gesunden Probanden bis zu 14 Tage lang oder 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.

Bei Überdosierung sollten der Patient symptomatisch behandelt und erforderliche unterstützende Maßnahmen in die Wege geleitet werden. Es sollten Leberfunktionstests und CPK-Werte überprüft werden. Eine Hämodialyse ist wahrscheinlich nicht von Nutzen.

#### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

##### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10BA06

#### **Rosuvastatin**

##### **Wirkmechanismus**

Rosuvastatin ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase, dem geschwindigkeitsbestimmenden Enzym, das die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A zu Mevalonat, einer Vorstufe von Cholesterin, katalysiert. Der primäre Wirkort von Rosuvastatin ist die Leber, das Zielorgan für die Cholesterinsenkung.

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

##### **Pharmakodynamische Wirkungen**

Rosuvastatin senkt erhöhtes LDL-Cholesterin-, Gesamtcholesterin und Triglyceride und erhöht HDL-Cholesterin. Außerdem senkt es ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG und erhöht ApoA-I (siehe Tabelle auf Seite 8). Rosuvastatin senkt auch das Verhältnis von LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C und nonHDL-C/HDL-C sowie ApoB/ApoA-I.

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

(angepasste mittlere Veränderung vom Ausgangswert in Prozent)

Siehe Tabelle auf Seite 8

Eine therapeutische Wirkung wird innerhalb 1 Woche nach Beginn der Therapie erzielt, und 90 % des maximalen Ansprechens wird in 2 Wochen erreicht. Ein maximales Ansprechen wird gewöhnlich in 4 Wochen erreicht und bleibt danach erhalten.

##### **Ezetimib**

Ezetimib gehört einer neuartigen Klasse von lipidsenkenden Stoffen an, die selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmen. Ezetimib ist nach oraler Einnahme wirksam; seine Wirkungsweise unterscheidet sich von der anderer Klassen cholesterinsenkender Stoffe (z. B. Statine, Anionenaustauscher [Harze], Fibrinsäurederivate und Phytostanole). Das molekulare Ziel von Ezetimib ist der Steroltransporter, Niemann-Pick-C1-Like-1 (NPC1L1), der für die intestinale Aufnahme von Cholesterin und Phytosterinen verantwortlich ist.

Ezetimib lagert sich am Bürstensaum des Dünndarms an und hemmt die Cholesterinresorption, was zu einem verminderten Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber führt. Statine reduzieren die Cholesterinsynthese in der Leber, und gemeinsam führen diese unterschiedlichen Wirkungsmechanismen zu einer kompletteren 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

| Dosis   | N  | LDL-C | Total-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      |

die Resorption von radioaktiv markiertem [<sup>14</sup>C]-Cholesterin ohne Wirkung auf die Resorption von Triglyceriden, Fettsäuren, Gallensäuren, Progesteron, Ethinylestradiol oder der fettlöslichen Vitamine A und D.

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

#### Gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Ezetimib

##### **Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**

Eine 6-wöchige, randomisierte, doppelblinde, klinische Parallelgruppenstudie beurteilte die Sicherheit und Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Ezetimib (10 mg) zu einer stabilen Rosuvastatin-Behandlung verglichen mit der Auftitrierung von Rosuvastatin von 5 auf 10 mg oder von 10 auf 20 mg (n = 440). Die gepoolten Daten zeigten, dass die zusätzliche Gabe von Ezetimib zu stabilem Rosuvastatin 5 mg oder 10 mg das LDL-Cholesterin um 21 % reduzierte. Im Gegensatz dazu reduzierte eine Verdopplung der Rosuvastatin-Dosis auf 10 mg oder 20 mg das LDL-Cholesterin um 5,7 % (Unterschied zwischen den Gruppen von 15,2 %, p < 0,001). Einzelnen betrachtet reduzierten Ezetimib plus Rosuvastatin 5 mg das LDL-Cholesterin mehr als Rosuvastatin 10 mg (12,3 % Unterschied, p < 0,001), und Ezetimib plus Rosuvastatin 10 mg reduzierten LDL-Cholesterin mehr als Rosuvastatin 20 mg (17,5 % Unterschied, p < 0,001).

Eine 6-wöchige, randomisierte Studie wurde konzipiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Rosuvastatin 40 mg allein oder in Kombination mit Ezetimib 10 mg bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine koronare Herzerkrankung zu untersuchen (n = 469). Signifikant mehr Patienten unter Rosuvastatin/Ezetimib als unter Rosuvastatin allein erreichten ihren ATP-III-LDL-Cholesterin-Zielwert (< 100 mg/dl, 94,0 % vs. 79,1 %, p < 0,001). Rosuvastatin 40 mg war wirksam bei der Verbesserung des atherogenen Lipidprofils in dieser Hochrisiko-Population.

Eine randomisierte offene, 12-wöchige Studie untersuchte das Ausmaß der LDL-Verringerung in jedem Behandlungsarm (Rosuvastatin 10 mg plus Ezetimib 10 mg, Rosuvastatin 20 mg/Ezetimib 10 mg, Simvastatin 40/Ezetimib 10 mg, Simvastatin 80/Ezetimib 10 mg). Die Verringerung von der Baseline mit den niedrig dosierten Rosu-

vastatin-Kombinationen betrug 59,7 %, was den niedrig dosierten Simvastatin-Kombinationen signifikant überlegen war, 55,2 % (p < 0,05). Die Behandlung mit der hoch dosierten Rosuvastatin-Kombination verringerte das LDL-Cholesterin um 63,5 % verglichen mit einer Verringerung um 57,4 % mit der hoch dosierten Simvastatin-Kombination (p < 0,001).

#### Kinder und Jugendliche

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Kombinationsbehandlung von Rosuvastatin und Ezetimib

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

#### Rosuvastatin

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

**Verteilung:** Rosuvastatin wird Großteils von der Leber aufgenommen, dem primären Ort der Cholesterinsynthese und LDL-C-Clearance. Das Verteilungsvolumen von Rosuvastatin beträgt ca. 134 l. Ungefähr 90 % von Rosuvastatin wird an Plasmaproteine, vor allem an Albumin, gebunden.

**Biotransformation:** Rosuvastatin unterliegt einem begrenzten Metabolismus (ca. 10 %). *In-vitro*-Metabolisierungsstudien mit menschlichen Leberzellen zeigen, dass Rosuvastatin ein schwaches Substrat für einen auf Cytochrom P450 basierenden Metabolismus ist. CYP2C9 war das hauptsächlich beteiligte Isoenzym, 2C19, 3A4 und 2D6 waren in geringerem Ausmaß beteiligt. Die identifizierten Hauptmetaboliten sind N-Desmethyl- und Laktometaboliten. Der N-Desmethyl-Metabolit ist etwa 50 % weniger wirksam als Rosuvastatin, während die Laktometaboliten als klinisch unwirksam angesehen werden. Mehr als 90 % der zirkulierenden HMG-CoA-Reduktasehemmer-Aktivität wird Rosuvastatin zugeschrieben.

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

schieden. Ca. 5 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 19 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit nimmt bei höheren Dosen nicht zu. Die geometrische durchschnittliche Plasma-Clearance beträgt ca. 50 l/Minute (Abweichungskoeffizient 21,7 %).

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern ist bei der Aufnahme von Rosuvastatin durch die Leber der Membrantransporter OATP-C beteiligt. Dieser Transporter ist bei der Eliminierung von Rosuvastatin über die Leber wichtig.

**Linearität/Nicht-Linearität:** Die systemische Exposition von Rosuvastatin erhöht sich im Verhältnis zur Dosis. Es gibt keine Änderungen der pharmakokinetischen Parameter nach täglichen Mehrfach-Dosen.

#### Spezielle Patientengruppen

##### Alter und Geschlecht:

Es wurde keine klinisch relevante Auswirkung von Alter oder Geschlecht auf die Pharmakokinetik von Rosuvastatin bei Erwachsenen festgestellt. Die Pharmakokinetik von Rosuvastatin war bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie vergleichbar mit der von erwachsenen Patienten mit Dyslipidämie (siehe „Kinder und Jugendliche“ weiter unten).

##### Ethnische Gruppen:

Pharmakokinetische Studien zeigen bei Asiaten (Japaner, Chinesen, Philippiner, Vietnamesen und Koreaner) eine etwa 2-fache Erhöhung der mittleren AUC und C<sub>max</sub> verglichen mit Kauasiern. Inder zeigten eine ungefähr 1,3-fache Erhöhung der mittleren AUC und C<sub>max</sub>.

Eine pharmakokinetische Analyse zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Gruppen mit kauasischem und afro-amerikanischem Ursprung.

##### Niereninsuffizienz:

In einer Studie mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unterschiedlichen Schweregrades hatte eine leichte bis mäßige Nierenerkrankung keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Rosuvastatin oder des N-Desmethyl-Metaboliten. Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung (CrCl < 30ml/min) zeigten eine 3-fache Zunahme der Plasmakonzentration und eine 9-fache Erhöhung der N-Desmethyl-Metabolit-Konzentration im Vergleich zu gesunden Freiwilligen. Steadystate Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin bei Patienten unter Hämodialyse waren ca. 50 % höher als im Vergleich zu gesunden Freiwilligen.

##### Leberinsuffizienz:

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



Genetische Polymorphismen:

Die Verfügbarkeit von HMG-CoA-Reduktasehemmern wie Rosuvastatin hängt von den Transportproteinen OATP1B1 und BCRP ab. Bei Patienten mit genetischen Polymorphismen des SLCO1B1-Gens (OATP1B1) und/oder des ABCG2-Gens (BCRP) besteht das Risiko einer erhöhten Rosuvastatin-Exposition. Die individuellen Polymorphismen von SLCO1B1 c.521CC und ABCG2 c.421AA sind mit einer höheren Rosuvastatin-Exposition (AUC) assoziiert verglichen mit den Genotypen SLCO1B1 c.521TT oder ABCG2 c.421CC. Diese spezifische Genotypisierung wurde in der klinischen Praxis nicht erwiesen, aber für Patienten, die bekanntermaßen diese Arten von Polymorphismen haben, wird eine niedrigere tägliche Dosis von ROSUZET empfohlen.

Kinder und Jugendliche:

Zwei pharmakokinetische Studien mit Rosuvastatin (als Tabletten verabreicht) mit pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 oder 6 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (insgesamt 214 Patienten) zeigten, dass die Exposition von pädiatrischen Patienten mit der Exposition Erwachsener vergleichbar oder niedriger ist. Die Rosuvastatin-Exposition war hinsichtlich der Dosis und der Zeit über einen Zeitraum von 2 Jahren vorhersehbar.

Ezetimib

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

Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme (Mahlzeiten mit hohem Fettgehalt oder fettfreie Mahlzeiten) hatte keinen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit von Ezetimib. Ezetimib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

**Verteilung:** Ezetimib und Ezetimib-Glukuronid sind zu 99,7 %, bzw. zu 88 bis 92 %, an menschliche Plasmaproteine gebunden.

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

**Elimination:** Nach oraler Gabe von [ $^{14}$ C]-Ezetimib (20 mg) an menschliche Probanden machte das Gesamt-Ezetimib ca. 93 % der gesamten Radioaktivität im Plasma aus. Über einen Beobachtungszeitraum von 10 Tagen wurden ca. 78 % der eingenommenen radioaktiven Dosis in den Fäzes und 11 % im Urin wiedergefunden. Nach 48 Stunden war keine Radioaktivität mehr im Plasma nachweisbar.

**Spezielle Patientengruppen**

Alter und Geschlecht:

Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) etwa doppelt so hoch wie bei jüngeren Patienten (18 bis 45 Jahre). Die Senkung des LDL-Cholesterinwerts und das Sicherheitsprofil sind jedoch bei älteren und jüngeren mit Ezetimib behandelten Probanden vergleichbar. Deshalb ist keine Dosisanpassung für ältere Patienten erforderlich. Die Plasmakonzentrationen für Gesamt-Ezetimib sind bei Frauen etwas höher (etwa 20 %) als bei Männern. Die LDL-C-Reduktion und das Sicherheitsprofil sind zwischen mit Ezetimib behandelten Männern und Frauen vergleichbar. Daher ist keine Dosisanpassung aufgrund des Geschlechts notwendig.

Niereninsuffizienz:

Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ( $n = 8$ ; mittlere Kreatinin-Clearance  $CrCL \leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib im Vergleich zu der bei gesunden Probanden ( $n = 9$ ) um das ca. 1,5-fache erhöht. 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 Exposition mit Gesamt-Ezetimib.

Leberinsuffizienz:

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

Kinder und Jugendliche:

Die Pharmakokinetik von Ezetimib ist bei Kindern im Alter von  $\geq 6$  Jahren und Erwachsenen ähnlich. Es sind keine pharmakokinetischen Daten in der pädiatrischen Population im Alter von <6 Jahren verfügbar. Zur klinischen Erfahrung bei Kindern

und Jugendlichen gehören Patienten mit HoFH, HeFH oder Sitosterolämie.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Koadministrationsstudien mit Ezetimib und Statinen wurden im Wesentlichen toxische Effekte beobachtet, die für die Behandlung mit Statinen typisch sind. Manche toxische Effekte waren stärker ausgeprägt als bei Monotherapie mit Statinen. Dies wird auf pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen bei Koadministrationsbehandlung zurückgeführt. Derartige Interaktionen traten in den klinischen Studien nicht auf. Myopathien traten bei Ratten nur bei Exposition mit Dosen auf die um ein Vielfaches über der humantherapeutischen Dosis lagen (ca. 20-facher AUC-Level für Statine und 500- bis 2.000-facher AUC-Level für die aktiven Metaboliten).

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

Die gleichzeitige Gabe von Ezetimib und Statinen war nicht teratogen bei Ratten. 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 Schädigungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf: In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe wurden histopathologische Leberveränderungen, die wahrscheinlich auf die pharmakologische Wirkung von Rosuvastatin zurückzuführen sind, bei Mäusen, Ratten, in geringerem Maße mit Auswirkungen in der Gallenblase bei Hunden, nicht aber bei Affen, beobachtet. 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 ( $\geq 0,03$  mg/kg/Tag) die Cholesterinkonzentration in der Blasengalle um das 2,5- bis 3,5-fache erhöht. In einer Studie an Hunden über ein Jahr wurde bei Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag jedoch keine erhöhte Inzidenz von Cholelithiasis oder anderen hepatobiliären Effekten beobachtet. Die Bedeutung dieser Daten für den Menschen ist nicht bekannt. Ein lithogenes Risiko bei der

therapeutischen Anwendung von Ezetimib kann nicht ausgeschlossen werden.

Ezetimib hatte weder einen Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten, noch erwies es sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen, auch beeinflusste es nicht die prä- oder postnatale Entwicklung. Ezetimib war bei trächtigen Ratten und Kaninchen unter multiplen Dosen von 1.000 mg/kg/Tag plazentagängig. Die gleichzeitige Gabe von Ezetimib mit Lovastatin führte zu embryoletalen Effekten.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Rosuvastatin-Kern

Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
 Mikrokristalline Cellulose  
 Meglumin  
 Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat  
 Crospovidon (Typ A)  
 Hochdisperses Siliciumdioxid  
 Natriumstearyl fumarat (Ph. Eur.)

#### Ezetimib-Kern

Mannitol (Ph. Eur.)  
 Butylhydroxyanisol (Ph. Eur.)  
 Natriumdodecylsulfat  
 Croscarmellose-Natrium  
 Povidon (K-30)  
 Eisen(III)-oxid  
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
 Natriumstearyl fumarat (Ph. Eur.)

#### Filmüberzug der Tablette

Hypromellose  
 Titandioxid  
 Macrogol 4000  
 Eisen(III)-oxid

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

ROSUZET 10 mg/10 mg:  
 36 Monate

ROSUZET 20 mg/10 mg:  
 36 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC- Aluminium Blisterpackungen.  
 Packungen mit 10, 30, 60, 90 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH  
 Wallenroder Straße 8–10  
 13435 Berlin  
 Deutschland  
 Tel.: +49 30 71094-4200  
 Fax: +49 30 71094-4250

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

ROSUZET 10 mg/10 mg: 97016.00.00  
 ROSUZET 20 mg/10 mg: 2202348.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

ROSUZET 10 mg/10 mg: 11. Januar 2018  
 ROSUZET 20 mg/10 mg: 19. Juli 2019

## 10. STAND DER INFORMATION

02/2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin