

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 5 mg/10 mg Filmtabletten*  
*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 10 mg/10 mg Filmtabletten*  
*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 20 mg/10 mg Filmtabletten*  
*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 40 mg/10 mg Filmtabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 10 mg/10 mg Filmtabletten*  
Jede Filmtablette enthält 10 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Hemicalcium) und 10 mg Ezetimib.

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

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 40 mg/10 mg Filmtabletten*  
Jede Filmtablette enthält 40 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Hemicalcium) und 10 mg Ezetimib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg Filmtabletten*  
Jede Filmtablette enthält 190,5 mg Lactose.

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 40 mg/10 mg Filmtabletten*  
Jede Filmtablette enthält 195,3 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 5 mg/10 mg Filmtabletten*  
Hellgelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 10 mm und der Prägung „EL 5“ auf einer Seite.

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 10 mg/10 mg Filmtabletten*  
Beigefarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 10 mm und der Prägung „EL 4“ auf einer Seite.

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 20 mg/10 mg Filmtabletten*  
Gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 10 mm und der Prägung „EL 3“ auf einer Seite.

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 40 mg/10 mg Filmtabletten*  
Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 10 mm und der Prägung „EL 2“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Primäre Hypercholesterinämie

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* wird zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie angewendet als Substitutionstherapie und ergänzend zur Diät bei Erwachsenen, die mit Rosuvastatin und Ezetimib, die in der gleichen Dosierung wie in der Fixkombination, aber als getrennte Präparate verabreicht werden, ausreichend eingestellt sind.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Der Patient sollte eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten und diese während der Behandlung mit *Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* beibehalten.

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* ist nicht geeignet als Anfangsbehandlung. Die Einleitung der Behandlung oder eine etwaige Dosisanpassung sollte nur mit den Monokomponenten erfolgen, und nach Einstellung der entsprechenden Dosen kann auf die fest dosierte Kombination in der entsprechenden Stärke umgestellt werden.

Die Patienten sollten die Stärke anwenden, die ihrer bisherigen Behandlung entspricht. Die empfohlene Dosis beträgt eine Filmtablette täglich.

### *Gleichzeitige Anwendung von Gallensäuresequestratoren*

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* muss entweder  $\geq 2$  Stunden vor oder  $\geq 4$  Stunden nach der Verabreichung eines Gallensäuresequestrators eingenommen werden.

### *Kinder und Jugendliche*

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

### *Ältere Patienten*

Für Patienten  $> 70$  Jahren wird eine Anfangsdosis von 5 mg Rosuvastatin empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Kombination ist nicht für eine Anfangsbehandlung geeignet. Die Einleitung der Behandlung oder eine etwaige Dosisanpassung sollte nur mit den Monokomponenten erfolgen, und nach Einstellung der entsprechenden Dosen kann auf die fest dosierte Kombination in der entsprechenden Stärke umgestellt werden.

### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $< 60$  ml/min) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 5 mg Rosuvastatin. Die Dosis 40 mg/10 mg ist bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung kontraindiziert.

Die Anwendung von *Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist für alle Dosen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

### *Leberfunktionsstörung*

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

### *Ethnische Herkunft*

Bei Patienten asiatischer Herkunft wurde eine erhöhte systemische Exposition von Rosuvastatin beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg Rosuvastatin für Patienten asiatischer Herkunft. *Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 40 mg/10 mg* ist bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

### *Genetische Polymorphismen*

Es sind bestimmte Arten von genetischen Polymorphismen bekannt, die zu einer erhöhten Rosuvastatin-Exposition führen können (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten, bei denen solche spezifischen Arten von Polymorphismen bekannt sind, wird eine niedrigere Tagesdosis von *Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* empfohlen.

### *Dosierung bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie*

Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie beträgt die empfohlene Anfangsdosis 5 mg Rosuvastatin (siehe Abschnitt 4.4).

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 40 mg/10 mg* ist bei einigen dieser Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### *Begleitende Therapie*

Rosuvastatin ist ein Substrat für verschiedene Transporterproteine (z. B. OATP1B1 und BCRP). Das Risiko einer Myopathie (einschließlich Rhabdomyolyse) ist erhöht, wenn *Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln angewendet wird, die die Plasmakonzentration von Rosuvastatin aufgrund von Wechselwirkungen mit diesen Transporterproteinen 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).

Wann immer es möglich ist, sollten andere Arzneimittel in Betracht gezogen werden, und, falls erforderlich, sollte eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit *Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* erwogen werden. In Situationen, in denen die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit *Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* unvermeidlich ist, sollten Nutzen und Risiko der gleichzeitigen Behandlung und Anpassungen der Rosuvastatin-Dosis sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* ist jeden Tag einmal zur gleichen Tageszeit zu oder unabhängig von einer Mahlzeit einzunehmen. Die Filmtablette ist im Ganzen mit einem Glas Wasser zu schlucken.

### 4.3 Gegenanzeigen

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe (Rosuvastatin, Ezetimib) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten, dauerhaften Erhöhung der Serumtransaminasen und jeder Erhöhung der Serumtransaminasen, die das Dreifache der oberen Normgrenze (ULN) überschreitet (siehe Abschnitt 4.4).
- während der Schwangerschaft, in der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeignete Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).
- bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 5.2).
- bei Patienten mit Myopathie (siehe Abschnitt 4.4).
- bei Patienten, die gleichzeitig eine Kombination aus Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir erhalten (siehe Abschnitt 4.5).
- bei Patienten, die gleichzeitig mit Ciclosporin behandelt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

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

- mäßige Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
- Hypothyreose
- erbliche Muskelstörungen in der persönlichen oder familiären Anamnese
- Vorgeschichte von Muskeltoxizität mit einem anderen HMG-CoA-Reduktasehemmer oder einem Fibrat
- Alkoholmissbrauch
- Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin auftreten können
- Patienten asiatischer Herkunft
- gleichzeitige Anwendung von Fibraten

(siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2)

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Wirkungen auf die Skelettmuskulatur

Bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, wurde bei allen Dosierungen über Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur, z. B. Myalgie, Myopathie und selten Rhabdomyolyse, berichtet, insbesondere bei Dosierungen über 20 mg. Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern wurden Fälle von mit Rosuvastatin assoziierter Rhabdomyolyse nach der Markteinführung häufiger bei der 40-mg-Dosis gemeldet.

In der Post-Marketing-Erfahrung mit Ezetimib wurden Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Eine Rhabdomyolyse wurde jedoch nur sehr selten bei einer Ezetimib-Monotherapie und sehr selten bei der Kombination von Ezetimib mit anderen Wirkstoffen, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Rhabdomyolyse-Risiko verbunden sind, berichtet.

Wenn der Verdacht auf eine Myopathie aufgrund von Muskelsymptomen besteht oder durch einen Creatinkinasewert bestätigt wird, ist *Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* und jeder der vom Patienten gleichzeitig eingenommenen Wirkstoffe, von denen bekannt ist, dass sie mit einem erhöhten Rhabdomyolyse-Risiko verbunden sind, sofort abzusetzen. Alle Patienten, die mit der Einnahme von *Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* beginnen, sind anzuweisen, unerklärliche Muskelschmerzen, Muskelverspannungen oder Muskelschwäche sofort zu melden (siehe Abschnitt 4.8).

In wenigen Fällen wurde berichtet, dass Statine eine Myasthenia gravis oder eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Myasthenia gravis oder okulärer Myasthenie auslösen (siehe Abschnitt 4.8). *Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

# Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm Filmtabletten

**ratiopharm**

## Messung der Creatinkinase

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

## Vor der Behandlung

Wie andere HMG-CoA-Reduktasehemmer ist *Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* nur mit Vorsicht bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse zu verschreiben. Solche Faktoren sind unter anderem:

- Nierenfunktionsstörung
- Hypothyreose
- erbliche Muskelstörungen in der persönlichen oder familiären Anamnese
- Vorgeschichte von Muskeltoxizität mit einem anderen HMG-CoA-Reduktasehemmer oder einem Fibrat
- Alkoholmissbrauch
- Alter  $> 70$  Jahre
- Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.2)
- gleichzeitige Anwendung von Fibraten.

Bei solchen Patienten muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt werden. Eine klinische Überwachung wird empfohlen. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant erhöht sind ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), darf die Behandlung nicht begonnen werden.

## Während der Behandlung

Die Patienten sind aufzufordern, unerklärliche Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder Krämpfe sofort zu melden, insbesondere wenn sie mit Unwohlsein oder Fieber einhergehen. Die CK-Werte sollten bei diesen Patienten überwacht werden. Die Therapie muss abgebrochen werden, wenn die CK-Werte deutlich erhöht sind ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) oder wenn die muskulären Symptome schwerwiegend sind und tägliche Beschwerden verursachen (auch wenn die CK-Werte bei  $\leq 5 \times \text{ULN}$  liegen). Wenn die Symptome abklingen und die CK-Werte wieder im Normbereich liegen, kann die Wiedereinführung von Rosuvastatin oder eines alternativen HMG-CoA-Reduktasehemmers in der niedrigsten Dosis unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden. Eine routinemäßige Überwachung der CK-Werte bei asymptomatischen Patienten ist nicht gerechtfertigt. Sehr selten wurde über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM) während oder nach der Behandlung mit Statinen, einschließlich Rosuvastatin, berichtet. Die IMNM ist klinisch durch proximale Muskelschwäche und erhöhte Serumcreatininkinase gekennzeichnet, die auch nach Absetzen der Statinbehandlung fortbestehen.

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-Reduktasehemmer zusammen mit Fibrinsäurederivaten, einschließlich Gemfibrozil, Ciclosporin, 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-Reduktasehemmern gegeben wird. Daher wird die Kombination von Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm und Gemfibrozil nicht empfohlen. Der Nutzen einer weiteren Senkung der Lipidwerte durch die kombinierte Anwendung von Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm mit Fibraten oder Niacin sollte sorgfältig gegen die potenziellen Risiken solcher Kombinationen abgewogen werden. Die 40-mg-Dosis von Rosuvastatin ist bei gleichzeitiger Anwendung eines Fibrats kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 4.8).

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* darf nicht bei Patienten mit einer akuten, schweren Erkrankung angewendet werden, die auf eine Myopathie hindeutet oder die Entwicklung eines Nierenversagens als Folge einer Rhabdomyolyse begünstigt (z. B. Sepsis, Hypotonie, größere chirurgische Eingriffe, Traumata, schwere Stoffwechsel-, endokrine und Elektrolytstörungen oder unkontrollierte Krampfanfälle).

## Wirkungen auf die Leber

In kontrollierten Studien zur gleichzeitigen Verabreichung von Ezetimib mit einem Statin wurden konsekutive Transaminasenerhöhungen ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) beobachtet.

Es wird empfohlen, 3 Monate nach Beginn der Behandlung mit Rosuvastatin Leberfunktionstests durchzuführen. Rosuvastatin sollte abgesetzt oder die Dosis reduziert werden, wenn der Wert der Serumtransaminasen mehr als das Dreifache der oberen Normgrenze beträgt. Die Melderate für schwerwiegende hepatische Ereignisse (hauptsächlich erhöhte hepatische Transaminasen) ist nach der Markteinführung bei der 40-mg-Dosis höher.

Bei Patienten mit sekundärer Hypercholesterinämie aufgrund einer Schilddrüsenunterfunktion oder eines nephrotischen Syndroms sollte die zugrunde liegende Erkrankung vor Beginn der Rosuvastatin-Therapie behandelt werden.

Aufgrund der unbekanntenen Auswirkungen der erhöhten Exposition gegenüber Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberinsuffizienz wird *Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

# Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm Filmtabletten

**ratiopharm**

## Lebererkrankung und Alkohol

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die übermäßig viel Alkohol konsumieren und/oder eine Vorgeschichte von Lebererkrankungen haben.

## Wirkungen auf die Niere

Bei Patienten, die mit höheren Dosen Rosuvastatin, insbesondere 40 mg, behandelt wurden, wurde eine Proteinurie beobachtet, die durch Urinteststreifen nachgewiesen wurde und in den meisten Fällen vorübergehend oder intermittierend auftrat. Es hat sich gezeigt, dass eine Proteinurie nicht prädiktiv für eine akute oder progressive Nierenerkrankung ist (siehe Abschnitt 4.8). Die Melderate für schwerwiegende Nierenereignisse in der Zeit nach der Markteinführung ist bei der 40-mg-Dosis 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.

## Interstitielle Lungenerkrankung

Bei einigen Statinen wurde in Ausnahmefällen eine interstitielle Lungenerkrankung berichtet, insbesondere bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Symptomen können Dyspnoe, unproduktiver Husten und eine Verschlechterung des Allgemeinzustands (Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber) gehören. Wenn der Verdacht besteht, dass ein Patient eine interstitielle Lungenerkrankung entwickelt hat, sollte die Statintherapie abgesetzt werden.

## Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzucker erhöhen und bei einigen Patienten mit hohem Diabetesrisiko zu einer Hyperglykämie führen können, die eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert.

Dieses Risiko wird jedoch durch die Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher kein Grund sein, die Statinbehandlung abzubrechen. Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyceride, Hypertonie) sollten sowohl klinisch als auch biochemisch gemäß den nationalen Leitlinien überwacht werden.

In der JUPITER-Studie betrug die gemeldete Gesamthäufigkeit von Diabetes mellitus 2,8 % unter Rosuvastatin und 2,3 % unter Placebo; hauptsächlich waren Patienten mit einem Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l betroffen.

## Antikoagulanzen

Wenn *Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* mit Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion kombiniert wird, sollte die International Normalised Ratio (INR) entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Ciclosporin: Siehe Abschnitte 4.3 und 4.5.

## Fibrate

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib in Kombination mit Fibraten sind nicht erwiesen (siehe oben und Abschnitte 4.3 und 4.5).

Wenn bei einem Patienten, der Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm und Fenofibrat erhält, der Verdacht auf Cholelithiasis besteht, sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt und diese Therapie sollte abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

## Fusidinsäure

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* darf nicht zusammen mit systemischen Formulierungen von Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen der Fusidinsäurebehandlung verabreicht werden. Bei Patienten, bei denen die systemische Anwendung von Fusidinsäure als notwendig erachtet wird, sollte die Behandlung mit Statinen während der gesamten Dauer der Fusidinsäurebehandlung unterbrochen werden. Es liegen Berichte über Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten vor, die Fusidinsäure und Statine in Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Der Patient muss darauf hingewiesen werden, dass er sofort einen Arzt aufsuchen muss, wenn Symptome von Muskelschwäche, -schmerzen oder Spannungsgefühlen in den Muskeln auftreten. 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 *Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* und Fusidinsäure nur von Fall zu Fall und unter enger ärztlicher Überwachung in Betracht gezogen werden.

## Proteasehemmer

Eine erhöhte systemische Exposition gegenüber Rosuvastatin wurde bei Patienten beobachtet, die Rosuvastatin gleichzeitig mit verschiedenen Proteasehemmern in Kombination mit Ritonavir erhielten. Bei HIV-Patienten, die Proteaseinhibitoren erhalten, sollte sowohl der Nutzen einer Lipidsenkung durch die Anwendung von *Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* als auch das Potenzial für erhöhte Rosuvastatin-Plasmakonzentrationen bei der Einleitung und Erhöhung der Rosuvastatin-Dosis bei Patienten, die mit Proteaseinhibitoren behandelt werden, berücksichtigt werden. Die gleichzeitige Anwendung mit bestimmten Proteasehemmern wird nicht empfohlen, es sei denn, die Dosis von Rosuvastatin wird angepasst (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

## Ethnische Herkunft

Studien zur Pharmakokinetik von Rosuvastatin zeigen eine erhöhte Exposition bei Probanden asiatischer Herkunft im Vergleich zu jenen kaukasischer Herkunft (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

## Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Rosuvastatin wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, berichtet. Zum Zeitpunkt der Verordnung sollten Patienten über die Anzeichen und Symptome von schweren Hautreaktionen aufgeklärt und engmaschig überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktion hindeuten, ist *Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* sofort abzusetzen und eine andere Behandlung in Betracht zu ziehen.

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

## Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Daher wird seine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

## Sonstige Bestandteile

### Lactose

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

### Natrium

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* 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:** Die gleichzeitige Verabreichung von Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm mit Ciclosporin ist wegen des Rosuvastatin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Während einer gleichzeitigen Behandlung mit Rosuvastatin und Ciclosporin waren die AUC-Werte für Rosuvastatin im Durchschnitt 7-mal höher als die bei gesunden Probanden beobachteten (siehe Tabelle 1). Die gleichzeitige Anwendung hatte keinen Einfluss auf die Ciclosporin-Plasmakonzentration.

In einer Studie mit acht Patienten nach einer Nierentransplantation mit einer Kreatinin-Clearance von > 50 ml/min, die eine feste Dosis Ciclosporin erhielten, führte eine Einzeldosis von 10 mg Ezetimib zu einem 3,4-fachen (Bereich 2,3 bis 7,9-fach) Anstieg der mittleren AUC für Gesamtezetimib im Vergleich zu einer gesunden Kontrollpopulation, die nur Ezetimib erhielt, aus einer anderen Studie (n = 17). In einer anderen Studie zeigte sich bei einem Nierentransplantationspatienten mit schwerer Niereninsuffizienz, der Ciclosporin und mehrere andere Arzneimittel erhielt, eine 12-fach höhere Exposition gegenüber dem Gesamtezetimib im Vergleich zu gleichzeitigen Kontrollprobanden, die nur Ezetimib erhielten. In einer Crossover-Studie mit zwei Phasen an zwölf gesunden Probanden führte die tägliche Verabreichung von 20 mg Ezetimib über 8 Tage zusammen mit einer einmaligen 100-mg-Dosis Ciclosporin an Tag 7 zu einem mittleren Anstieg der Ciclosporin-AUC um 15 % (Bereich 10%ige Abnahme bis 51%iger Anstieg) im Vergleich zu einer einmaligen 100-mg-Dosis Ciclosporin allein. Eine kontrollierte Studie über die Auswirkungen der gleichzeitigen Verabreichung von Ezetimib auf die Ciclosporin-Exposition bei Nierentransplantationspatienten wurde nicht durchgeführt.

### Nicht empfohlene Kombinationen

**Proteasehemmer:** Obwohl der genaue Mechanismus der Wechselwirkung unbekannt ist, kann die gleichzeitige Anwendung von Proteasehemmern die Exposition von Rosuvastatin stark erhöhen (siehe Abschnitt 4.5 Tabelle 1). So war beispielsweise in einer pharmakokinetischen Studie die gleichzeitige Anwendung von 10 mg Rosuvastatin und einem Kombinationspräparat 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 Exposition von Rosuvastatin basierende Dosisanpassung von Rosuvastatin sorgfältig geprüft wurde (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5 Tabelle 1).

**Transporterprotein-Hemmer:** Rosuvastatin ist ein Substrat bestimmter Transporterproteine, einschließlich des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1 und des Efflux-Transporters BCRP. Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm mit Arzneimitteln, die diese Transporterproteine hemmen, führt möglicherweise zu erhöhten Rosuvastatin-Plasmakonzentrationen und einem erhöhten Myopathierisiko (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5 Tabelle 1).

**Gemfibrozil und andere lipidsenkende Arzneimittel:** Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Gemfibrozil führte zu einem zweifachen Anstieg der  $C_{\max}$  und AUC von Rosuvastatin (siehe Abschnitt 4.4).

Auf Grundlage von Daten spezifischer Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen sind keine relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Rosuvastatin und Fenofibrat zu erwarten, doch könnte eine pharmakodynamische Wechselwirkung eintreten. Gemfibrozil, Fenofibrat,

andere Fibrate und lipidsenkende Dosierungen (von 1 g/Tag und 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. Die 40-mg-Dosis ist bei gleichzeitiger Einnahme eines Fibrats kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Diese Patienten sollten ebenfalls mit der 5-mg-Dosis beginnen.

Bei Patienten, die Fenofibrat und Ezetimib erhalten, sollte der Arzt auf das mögliche Risiko einer Cholelithiasis und einer Gallenblasenerkrankung achten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Wenn bei einem Patienten, der Ezetimib und Fenofibrat erhält, der Verdacht auf Cholelithiasis besteht, sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt und die Therapie muss abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8). Die gleichzeitige Verabreichung von Fenofibrat oder Gemfibrozil erhöhte die Gesamtkonzentration von Ezetimib geringfügig (etwa 1,5- bzw. 1,7-fach). Die gleichzeitige Verabreichung von Ezetimib mit anderen Fibraten wurde nicht untersucht. Fibrate können die Cholesterinausscheidung in die Galle erhöhen, was zu Cholelithiasis führen kann. In tierexperimentellen Studien erhöhte Ezetimib manchmal das Cholesterin in der Gallenblase, jedoch nicht bei allen Spezies (siehe Abschnitt 5.3). Ein lithogenes Risiko im Zusammenhang mit der therapeutischen Anwendung von Ezetimib kann nicht ausgeschlossen werden. Die Dosis 40 mg/10 mg ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Einnahme eines Fibrats (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

**Fusidinsäure:** Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann durch die gleichzeitige systemische Anwendung von Fusidinsäure mit Statinen erhöht sein. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beides) ist bisher nicht bekannt. Es liegen Berichte über Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten vor, die diese Kombination erhielten.

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

#### Andere Wechselwirkungen

**Antazida:** Die gleichzeitige Verabreichung von Rosuvastatin zusammen mit einer aluminium- und magnesiumhydroxidhaltigen Antazidasuspension führte zu einer Senkung der Rosuvastatin-Plasmaspiegel um ca. 50 %. Dieser Effekt wurde abgeschwächt, wenn die Antazidadosis 2 Stunden nach Rosuvastatin verabreicht wurde. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung wurde nicht untersucht.

Die gleichzeitige Verabreichung von Antazida verringerte die Resorptionsrate von Ezetimib, hatte aber keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ezetimib. Diese verringerte Resorptionsrate wird nicht als klinisch signifikant angesehen.

**Erythromycin:** Die gleichzeitige Einnahme von Rosuvastatin und Erythromycin führte zu einer 20%igen Abnahme der AUC und zu einer 30%igen Senkung der  $C_{\max}$  von Rosuvastatin. Diese Wechselwirkung dürfte durch eine Zunahme der Darmmotilität, ausgelöst durch Erythromycin, verursacht werden.

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

In präklinischen Studien hat sich gezeigt, dass Ezetimib keine Cytochrom-P450-Enzyme induziert, die Arzneimittel metabolisieren. Es wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Ezetimib und Arzneimitteln beobachtet, die bekanntermaßen von den Cytochromen P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 und 3A4 oder der N-Acetyltransferase metabolisiert werden.

**Vitamin-K-Antagonisten:** Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern kann der Behandlungsbeginn oder eine Dosistitration mit Rosuvastatin 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 Dosisreduzierung von Rosuvastatin können zu einer Verringerung der INR führen. In solchen Situationen ist eine angemessene Überwachung der INR wünschenswert.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ezetimib (10 mg einmal täglich) hatte in einer Studie mit zwölf gesunden erwachsenen Männern keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Warfarin und die Prothrombinzeit. Allerdings gab es nach der Markteinführung Berichte über einen Anstieg des International Normalised Ratio (INR) bei Patienten, die Ezetimib zusätzlich zu Warfarin oder Fluindion erhielten. Wenn Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm zu Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion gegeben wird, sollte die INR angemessen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

# Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm Filmtabletten

**ratiopharm**

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

In klinischen Wechselwirkungsstudien hatte Ezetimib keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel).

**Colestyramin:** Die gleichzeitige Verabreichung von Colestyramin verringerte die mittlere Fläche unter der Kurve (AUC) von Gesamtezetimib (Ezetimib + Ezetimib-Glukuronid) um etwa 55 %. Die zunehmende Senkung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) durch die gleichzeitige Gabe von Ezetimib und Colestyramin kann durch diese Wechselwirkung abgeschwächt werden (siehe Abschnitt 4.2).

**Ezetimib/Rosuvastatin:** Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin 10 mg und Ezetimib 10 mg führte bei Patienten mit Hypercholesterinämie zu einem 1,2-fachen Anstieg der Rosuvastatin-AUC (siehe Tabelle 1). Eine pharmakodynamische Wechselwirkung kann hinsichtlich Nebenwirkungen zwischen Rosuvastatin und Ezetimib nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

**Ticagrelor:** Ticagrelor könnte die renale Ausscheidung von Rosuvastatin beeinträchtigen und damit das Risiko einer Rosuvastatin-Akkumulation erhöhen. Obwohl der genaue Mechanismus nicht bekannt ist, führte die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Rosuvastatin in einigen Fällen zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, erhöhten CPK-Werten und Rhabdomyolyse.

**Andere Arzneimittel:** Auf der Grundlage von Daten aus spezifischen Wechselwirkungsstudien ist keine klinisch relevante Interaktion zwischen Rosuvastatin und Digoxin zu erwarten.

In klinischen Wechselwirkungsstudien hatte Ezetimib bei gleichzeitiger Verabreichung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dapson, Dextromethorphan, Digoxin, Glipizid, Tolbutamid oder Midazolam. Cimetidin hatte bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ezetimib keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ezetimib.

## Wechselwirkungen, die eine Rosuvastatin-Dosisanpassung notwendig machen (siehe auch Tabelle 1):

Wenn es erforderlich ist, Rosuvastatin zusammen mit anderen Arzneimitteln anzuwenden, die dafür bekannt sind, die Exposition von Rosuvastatin zu erhöhen, sollte eine Dosisanpassung von Rosuvastatin erfolgen. Es ist mit einer einmal täglichen Dosis von 5 mg Rosuvastatin zu beginnen, wenn der erwartete Anstieg der Exposition (AUC) etwa das 2-Fache oder mehr beträgt. Die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin sollte so angepasst werden, dass die erwartete Exposition von Rosuvastatin die einer 40-mg-Tagesdosis von Rosuvastatin (wenn Rosuvastatin nicht zusammen mit Arzneimitteln eingenommen wird, die Wechselwirkungen hervorrufen) voraussichtlich nicht überschreitet; zum Beispiel eine 20-mg-Dosis Rosuvastatin mit Gemfibrozil (1,9-facher Anstieg) und eine 10-mg-Dosis Rosuvastatin mit einem Atazanavir/Ritonavir-Kombinationspräparat (3,1-facher Anstieg).

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

**Tabelle 1: Auswirkung von gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln auf die Rosuvastatin-Exposition (AUC; in abnehmender Stärke) aus publizierten klinischen Studien**

2-facher oder mehr als 2-facher Anstieg der AUC von Rosuvastatin		
Dosierungsschema der die Interaktion verursachenden Begleitmedikation	Dosierungsschema 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 2 x tägl. bis 200 mg 2 x tägl., 6 Monate	10 mg 1 x tägl., 10 Tage	7,1-fach ↑
Darolutamid 600 mg 2 x tägl., 5 Tage	5 mg, Einzeldosis	5,2-fach ↑
Regorafenib 160 mg, 1 x tägl., 14 Tage	5 mg, Einzeldosis	3,8-fach ↑
Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg 1 x tägl., 8 Tage	10 mg, Einzeldosis	3,1-fach ↑
Velpatasvir 100 mg 1 x tägl.	10 mg, Einzeldosis	2,7-fach ↑
Ombitasvir 25 mg/ Paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg 1 x tägl./ Dasabuvir 400 mg 2 x tägl., 14 Tage	5 mg, Einzeldosis	2,6-fach ↑
Grazoprevir 200 mg/ Elbasvir 50 mg 1 x tägl., 11 Tage	10 mg, Einzeldosis	2,3-fach ↑
Glecaprevir 400 mg/ Pibrentasvir 120 mg 1 x tägl., 7 Tage	5 mg 1 x tägl., 7 Tage	2,2-fach ↑



## Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm Filmtabletten

ratiopharm

Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg 2 x tägl., 17 Tage	20 mg 1 x tägl., 7 Tage	2,1-fach ↑
Clopidogrel 300 mg Initialdosis, gefolgt von 75 mg nach 24 Stunden	20 mg, Einzeldosis	2-fach ↑
Gemfibrozil 600 mg 2 x tägl., 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	1,9-fach ↑
<b>Weniger als 2-facher Anstieg der AUC von Rosuvastatin</b>		
<b>Dosierungsschema der die Interaktion verursachenden Begleitmedikation</b>	<b>Dosierungsschema von Rosuvastatin</b>	<b>Veränderung der Rosuvastatin-AUC*</b>
Eltrombopag 75 mg 1 x tägl., 5 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,6-fach ↑
Darunavir 600 mg/Ritonavir 100 mg 2 x tägl., 7 Tage	10 mg 1 x tägl., 7 Tage	1,5-fach ↑
Tipranavir 500 mg/Ritonavir 200 mg 2 x tägl., 11 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,4-fach ↑
Dronedaron 400 mg 2 x tägl.	Nicht verfügbar	1,4-fach ↑
Itraconazol 200 mg 1 x tägl., 5 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,4-fach ↑**
Ezetimib 10 mg 1 x tägl., 14 Tage	10 mg, 1 x tägl., 14 Tage	**1,2-fach ↑
<b>Verringerung der AUC von Rosuvastatin</b>		
<b>Dosierungsschema der die Interaktion verursachenden Begleitmedikation</b>	<b>Dosierungsschema von Rosuvastatin</b>	<b>Veränderung der Rosuvastatin-AUC*</b>
Erythromycin 500 mg 4 x tägl., 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	20 % ↓
Baicalin 50 mg 3 x tägl., 14 Tage	20 mg, Einzeldosis	47 % ↓

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

Eine Erhöhung ist als „↑“ dargestellt, keine Veränderung als „↔“, eine Verminderung als „↓“ gekennzeichnet.

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

AUC = Area under the Curve, Fläche unter der Kurve

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

Aleglitazar 0,3 mg 7 Tage; Fenofibrat 67 mg 7 Tage 3 x tägl.; Fluconazol 200 mg 11 Tage 1 x tägl.; Fosamprenavir 700 mg/Ritonavir 100 mg 8 Tage 2 x tägl.; Ketoconazol 200 mg 7 Tage 2 x tägl.; Rifampicin 450 mg 7 Tage 1 x tägl.; Silymarin 140 mg 5 Tage 3 x tägl.

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* ist während der Schwangerschaft und der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden.

#### Schwangerschaft

##### *Rosuvastatin:*

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

##### *Ezetimib:*

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ezetimib während einer Schwangerschaft vor. Tierstudien zur Monotherapie mit Ezetimib lassen keine direkt oder indirekt schädlichen Wirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonal/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 Milch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob Ezetimib in die menschliche Muttermilch übergeht.

Fertilität

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

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

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm* hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien durchgeführt, um den Einfluss von Rosuvastatin und/oder Ezetimib auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu untersuchen. Beim Führen von Fahrzeugen oder dem Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass während der Behandlung Schwindel auftreten könnte.

**4.8 Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die bei Rosuvastatin beobachteten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht und vorübergehend. In kontrollierten klinischen Studien haben weniger als 4 % der mit Rosuvastatin behandelten Patienten aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Studie abgebrochen.

In klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 112 Wochen wurde Ezetimib 10 mg täglich bei 2 396 Patienten allein, bei 11 308 Patienten zusammen mit einem Statin und bei 185 Patienten zusammen mit Fenofibrat verabreicht. Die unerwünschten Ereignisse waren in der Regel leicht und vorübergehend. Die Gesamthäufigkeit der Nebenwirkungen war bei Ezetimib und Placebo ähnlich. Auch die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen war bei Ezetimib und Placebo vergleichbar.

Nach den verfügbaren Daten erhielten 1 200 Patienten in klinischen Studien die Kombination aus Rosuvastatin und Ezetimib. Wie aus der veröffentlichten Literatur hervorgeht, sind die häufigsten unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Rosuvastatin-Ezetimib-Kombinationsbehandlung bei hypercholesterinämischen Patienten erhöhte hepatische Transaminasen, gastrointestinale Beschwerden und Muskelschmerzen. Dabei handelt es sich um bekannte Nebenwirkungen der Wirkstoffe. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Rosuvastatin und Ezetimib in Bezug auf unerwünschte Wirkungen kann jedoch nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

<b>Sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>Häufig</b>	≥ 1/100, < 1/10
<b>Gelegentlich</b>	≥ 1/1.000, < 1/100
<b>Selten</b>	≥ 1/10.000, < 1/1.000
<b>Sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>Nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

## Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm Filmtabletten

ratiopharm

Tabelle 2: Nebenwirkungen

Systemorganklasse nach MedDRA	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie <sup>2</sup>		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen einschl. Angioödem <sup>2</sup>		
Endokrine Erkrankungen	Diabetes mellitus <sup>1,2</sup>				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit <sup>3</sup>			
Psychiatrische Erkrankungen					Depression <sup>2,5</sup>
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen <sup>2,4</sup> , Schwindel <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> , Myasthenia gravis
Augenerkrankungen					Okuläre Myasthenie
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen <sup>3</sup> , Hypertonie <sup>3</sup>			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten <sup>3</sup>			Dyspnoe <sup>2,5</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation <sup>2</sup> , Übelkeit <sup>2</sup> , Abdominalschmerz <sup>2,3</sup> , Diarrhö <sup>3</sup> , Flatulenz <sup>3</sup>	Dyspepsie <sup>3</sup> , gastroösophageale Refluxkrankheit <sup>3</sup> , Mundtrockenheit <sup>4</sup> , Gastritis	Pankreatitis <sup>2</sup>		
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte hepatische Transaminasen <sup>2</sup>	Ikterus <sup>2</sup> , Hepatitis <sup>2</sup>	Cholelithiasis <sup>5</sup> , Cholezystitis <sup>5</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus <sup>2,4</sup> , Hautausschlag <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 Manifestationen (DRESS) <sup>2</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie <sup>2,4</sup>	Arthralgie <sup>3</sup> , Muskelkrämpfe <sup>3</sup> , Nackenschmerzen <sup>3</sup> , Rückenschmerzen <sup>4</sup> , Muskelschwäche <sup>4</sup> , Schmerzen in den Extremitäten <sup>4</sup>	Myopathie (einschl. Myositis) <sup>2</sup> , Rhabdomyolyse <sup>2</sup> , lupusähnliches Syndrom <sup>2</sup> , Muskelruptur <sup>2</sup>		Sehnenerkrankungen, manchmal durch Ruptur verkompliziert <sup>2</sup> , immunvermittelte nekrotisierende Myopathie <sup>2</sup>

## Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm Filmtabletten

**ratiopharm**

Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Hämaturie <sup>2</sup>	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Gynäkomastie <sup>2</sup>	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie <sup>2</sup> , Fatigue <sup>3</sup>	Thoraxschmerzen <sup>3</sup> , Schmerzen <sup>3</sup> , Periphere Ödeme <sup>4</sup>			
Untersuchungen	ALT und/oder AST erhöht <sup>4</sup>	CPK im Blut erhöht <sup>3</sup> , Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht <sup>3</sup> , Leberfunktionstest auffällig <sup>3</sup>			

<sup>1</sup> Die Häufigkeit hängt vom Vorhandensein oder Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyceride, Hypertonieanamnese) ab – für Rosuvastatin.

<sup>2</sup> Nebenwirkungsprofil für Rosuvastatin basierend auf Daten aus klinischen Studien und umfangreichen Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen.

<sup>3</sup> Ezetimib in Monotherapie. Nebenwirkungen wurden bei mit Ezetimib behandelten Patienten beobachtet (n = 2 396) und traten häufiger auf als unter Placebo (n = 1 159).

<sup>4</sup> Ezetimib bei gleichzeitiger Verabreichung mit einem Statin. Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die Ezetimib zusammen mit einem Statin einnahmen (n = 11 308), und zwar häufiger als bei Patienten, die das Statin allein einnahmen (n = 9 361).

<sup>5</sup> Zusätzliche Nebenwirkungen von Ezetimib, die im Rahmen von Erfahrungen nach der Markteinführung (mit oder ohne Statin) berichtet wurden. Da diese Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen stammen, ist ihre tatsächliche Häufigkeit nicht bekannt und kann nicht geschätzt werden.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen gemeldet:

- Störung der Sexualfunktion
- Ausnahmefälle von interstitieller Lungenerkrankung, insbesondere bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.4)

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern ist das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen tendenziell dosisabhängig.

**Wirkungen auf die Nieren:** Bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, wurde eine mit Teststreifen diagnostizierte Proteinurie, meist tubulärer Genese, beobachtet. Ein Anstieg des Harnproteins (von 0 oder Spuren auf ++ oder mehr) zu irgendeinem Zeitpunkt 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.

Es wurde eine Hämaturie bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, 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 akute Niereninsuffizienz.

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

**Wirkungen auf die Leber:** Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern wurde ein dosisabhängiger Anstieg der Serumtransaminasen bei einer kleinen Patientengruppe, die mit Rosuvastatin behandelt wurde, 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 Dosis 40 mg erhöht.

## Laborwerte

In kontrollierten klinischen Monotherapiestudien war die Inzidenz klinisch bedeutsamer Erhöhungen der Serumtransaminasen (ALT und/oder AST  $\geq 3 \times$  ULN, konsekutiv) zwischen Ezetimib (0,5 %) und Placebo (0,3 %) ähnlich. In Studien zur gleichzeitigen Verabreichung betrug die 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, waren nicht assoziiert mit einer Cholestase und kehrten nach Absetzen der Therapie oder bei fortgesetzter Behandlung auf den Ausgangswert zurück (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien wurde bei 4 von 1 674 (0,2 %) Patienten, die Ezetimib allein erhielten, gegenüber 1 von 786 (0,1 %) Patienten, die Placebo erhielten, und bei 1 von 917 (0,1 %) Patienten, die Ezetimib und ein Statin gemeinsam erhielten, gegenüber 4 von 929 (0,4 %) Patienten, die nur ein Statin erhielten, ein CPK-Wert  $> 10 \times$  ULN festgestellt. Es gab keine Häufung von Myopathie oder Rhabdomyolyse assoziiert mit Ezetimib im Vergleich zum entsprechenden Kontrollarm (Placebo oder Statin allein) (siehe Abschnitt 4.4).

## Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

### Rosuvastatin:

In einer 52-wöchigen klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen wurden im Vergleich zu Erwachsenen häufiger Creatinkinaseerhöhungen  $> 10 \times$  ULN und Muskelbeschwerden nach körperlicher Anstrengung oder erhöhter körperlicher Aktivität beobachtet. Das Sicherheitsprofil von Rosuvastatin bei Kindern und Jugendlichen erwies sich als ähnlich wie bei Erwachsenen.

### Ezetimib:

Kinder und Jugendliche (6 bis 17 Jahre)

In einer Studie mit pädiatrischen Patienten (6 bis 10 Jahre) mit heterozygoter familiärer oder nicht familiärer Hypercholesterinämie (n = 138) wurden bei 1,1 % (1 Patient) der Ezetimib-Patienten Erhöhungen von ALT und/oder AST ( $\geq 3 \times$  ULN, konsekutiv) beobachtet, verglichen mit 0 % in der Placebogruppe. Es wurden keine Erhöhungen der CPK ( $\geq 10 \times$  ULN) festgestellt. Es wurden keine Fälle von Myopathie gemeldet.

In einer separaten Studie mit jugendlichen Patienten (10 bis 17 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n = 248) wurden Erhöhungen von ALT und/oder AST ( $\geq 3 \times$  ULN, konsekutiv) bei 3 % (4 Patienten) der Ezetimib/Simvastatin-Patienten im Vergleich zu 2 % (2 Patienten) in der Simvastatin-Monotherapiegruppe beobachtet; Erhöhungen der CPK-Werte waren bei 2 % (2 Patienten) bzw. 0 % beobachtet worden ( $\geq 10 \times$  ULN). Es wurden keine Fälle von Myopathie gemeldet.

Diese Studien waren für den Vergleich seltener unerwünschter 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Für den Fall einer Überdosierung mit Rosuvastatin gibt es keine spezifische Behandlung.

In klinischen Studien wurde die Verabreichung von 50 mg/Tag Ezetimib an 15 gesunde Probanden über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen oder von 40 mg/Tag an 18 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie über einen Zeitraum von bis zu 56 Tagen allgemein gut vertragen. Bei Tieren wurde nach oralen Einzeldosen von 5 000 mg/kg Ezetimib bei Ratten und Mäusen und 3 000 mg/kg bei Hunden keine Toxizität beobachtet.

Es wurden einige wenige Fälle von Überdosierung mit Ezetimib berichtet: die meisten waren nicht mit unerwünschten Wirkungen verbunden. Die gemeldeten unerwünschten Wirkungen waren nicht schwerwiegend.

Im Falle einer Überdosierung sind symptomatische und unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Die Leberfunktion und der CK-Spiegel sollten überwacht werden. Es ist unwahrscheinlich, dass eine Hämodialyse von Nutzen ist.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; Kombinationen verschiedener Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; Rosuvastatin und Ezetimib

ATC-Code: C10BA06

#### Rosuvastatin

##### Wirkmechanismus

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

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

##### Pharmakodynamische Wirkungen

Rosuvastatin senkt erhöhtes LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin und Triglyceride und erhöht das HDL-Cholesterin. Außerdem senkt es ApoB, Non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG und erhöht ApoA-I (siehe Tabelle 3). Rosuvastatin senkt auch das Verhältnis von LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C und Non-HDL-C/HDL-C sowie das Verhältnis von ApoB/ApoA-I.

**Tabelle 3: Dosisabhängiges Ansprechen bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa und IIb) (bereinigte mittlere prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert)**

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

Eine therapeutische Wirkung wird innerhalb von 1 Woche nach Beginn der Behandlung erzielt, und 90 % des maximalen Ansprechens werden innerhalb von 2 Wochen erreicht. Das maximale Ansprechen wird in der Regel nach 4 Wochen erreicht und bleibt danach erhalten.

#### Ezetimib

##### Wirkmechanismus

Ezetimib gehört einer neuartigen Klasse von lipidsenkenden Stoffen an, die selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmen. Ezetimib ist nach oraler Einnahme wirksam; sein Wirkmechanismus unterscheidet sich von dem anderer Klassen cholesterinsenkender Stoffe (z. B. Statine, Gallensäuresequestratoren [Harze], Fibrinsäurederivate und Pflanzenstanole). Auf molekularer Ebene greift Ezetimib am Steroltransporter Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) an, 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 Wirkmechanismen zu einer komplementären Cholesterinsenkung. In einer zweiwöchigen klinischen Studie an 18 Patienten mit Hypercholesterinämie hemmte Ezetimib im Vergleich zu Placebo die intestinale Cholesterinresorption um ca. 54 %.

##### Pharmakodynamische Wirkungen

Eine Reihe von präklinischen Studien wurde durchgeführt, um die Selektivität von Ezetimib für die Hemmung der Cholesterinresorption zu bestimmen. Ezetimib hemmte die Resorption von [<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 sowie einen inversen Zusammenhang mit dem HDL-Cholesterinwert. Die Gabe von Ezetimib in Kombination mit einem Statin reduziert wirksam das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte.

#### *Gemeinsame Verabreichung von Rosuvastatin und Ezetimib*

#### Klinische Wirksamkeit

In einer 6-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, klinischen Parallelgruppenstudie wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib (10 mg), das zu einer stabilen Rosuvastatin-Therapie hinzugefügt wurde, im Vergleich zu einer Auftitrierung von Rosuvastatin von 5 auf 10 mg oder von 10 auf 20 mg untersucht (n = 440). Die gepoolten Daten zeigten, dass Ezetimib als Add-on zu einer stabilen Rosuvastatin-Therapie von 5 mg oder 10 mg das LDL-Cholesterin um 21 % senkte. Im Gegensatz dazu senkte die Verdopplung von Rosuvastatin auf 10 mg oder 20 mg das LDL-Cholesterin um 5,7 % (Unterschied zwischen den Gruppen von 15,2 %,  $p < 0,001$ ).

Einzel betrachtet, senkte Ezetimib plus Rosuvastatin 5 mg das LDL-Cholesterin stärker als Rosuvastatin 10 mg (12,3 % Unterschied,  $p < 0,001$ ), und Ezetimib plus Rosuvastatin 10 mg senkte das LDL-Cholesterin stärker als Rosuvastatin 20 mg (17,5 % Unterschied,  $p < 0,001$ ).

In einer 6-wöchigen, randomisierten Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Rosuvastatin 40 mg allein oder in Kombination mit Ezetimib 10 mg bei Patienten mit hohem Risiko für eine koronare Herzkrankheit (n = 469) untersucht. Signifikant mehr Patienten, die Rosuvastatin/Ezetimib erhielten, als solche, die Rosuvastatin allein erhielten, erreichten ihr ATP-III-Ziel für das LDL-Cholesterin ( $< 100$  mg/dl, 94,0 % gegenüber 79,1 %,  $p < 0,001$ ). Rosuvastatin 40 mg war wirksam hinsichtlich der Verbesserung des atherogenen Lipidprofils in dieser Hochrisikogruppe.

In einer randomisierten, offenen, 12-wöchigen Studie wurde der Grad der LDL-Senkung in den einzelnen Behandlungsgruppen (Rosuvastatin 10 mg/Ezetimib 10 mg, Rosuvastatin 20 mg/Ezetimib 10 mg, Simvastatin 40/Ezetimib 10 mg, Simvastatin 80/Ezetimib 10 mg) untersucht. Der Rückgang gegenüber dem Ausgangswert betrug bei den niedrig dosierten Rosuvastatin-Kombinationen 59,7 % und war damit den niedrig dosierten Simvastatin-

Kombinationen mit 55,2 % deutlich überlegen ( $p < 0,05$ ). Die Behandlung mit der hochdosierten Rosuvastatin-Kombination führte zu einer Senkung des LDL-Cholesterins um 63,5 %, verglichen mit einer Senkung um 57,4 % bei der hochdosierten Simvastatin-Kombination ( $p < 0,001$ ).

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in den zugelassenen Anwendungsgebieten gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### *Therapie mit Rosuvastatin und Ezetimib*

Die gleichzeitige Anwendung von 10 mg Rosuvastatin und 10 mg Ezetimib führte bei hypercholesterinämischen Probanden zu einem 1,2-fachen Anstieg der AUC von Rosuvastatin. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Rosuvastatin und Ezetimib in Bezug auf unerwünschte Wirkungen kann nicht ausgeschlossen werden.

#### **Rosuvastatin**

#### Resorption

Maximale Rosuvastatin-Plasmaspiegel werden ungefähr 5 Stunden nach peroraler 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 Lactonmetaboliten. Der N-Desmethylmetabolit ist etwa 50 % weniger wirksam als Rosuvastatin, während die Lactonform als klinisch unwirksam angesehen wird. Mehr als 90 % der zirkulierenden HMG-CoA-Reduktasehemmeraktivität wird Rosuvastatin zugeschrieben.

# Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm Filmtabletten

**ratiopharm**

## Elimination

Annähernd 90 % der Rosuvastatin-Dosis wird unverändert mit den Fäzes ausgeschieden (bestehend aus resorbiertem und nicht resorbiertem Wirkstoff). Der Rest wird mit dem Urin ausgeschieden.

Ca. 5 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt ca. 19 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit nimmt bei höheren Dosen nicht zu. Die geometrische durchschnittliche Plasma-Clearance liegt bei 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

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

## Spezielle Patientengruppen

**Alter und Geschlecht:** Alter oder Geschlecht zeigten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rosuvastatin bei Erwachsenen. Die Pharmakokinetik von Rosuvastatin bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter, familiärer Hypercholesterinämie ähnelte jener von erwachsenen Probanden (siehe nachfolgender Abschnitt „Kinder und Jugendliche“).

**Ethnische Herkunft:** Pharmakokinetische Studien zeigen eine ungefähr zweifache Erhöhung der medianen AUC und  $C_{max}$  von Rosuvastatin bei Probanden asiatischer Herkunft (Japan, China, Philippinen, Vietnam und Korea) im Vergleich zu Probanden kaukasischer Herkunft. Probanden asiatisch-indischer Herkunft zeigen eine ungefähr 1,3-fache Erhöhung der medianen AUC und  $C_{max}$ .

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede der Pharmakokinetik zwischen Bevölkerungsgruppen kaukasischer und afrikanisch-/afroamerikanischer Herkunft.

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

**Leberfunktionsstörung:** In einer Studie mit Patienten unterschiedlicher Schweregrade von Leberfunktionsstörungen gab es keine Hinweise auf eine erhöhte Exposition von Rosuvastatin bei Patienten mit Child-Pugh-Scores von 7 oder darunter.

Jedoch zeigten zwei Patienten (Child-Pugh-Scores von 8 und 9) eine im Vergleich zu Patienten mit niedrigeren Child-Pugh-Scores erhöhte systemische Exposition um mindestens das 2-Fache. Es gibt keine Erfahrung bei Patienten mit Child-Pugh-Scores über 9.

**Genetische Polymorphismen:** Am Abbau von HMG-CoA-Reduktasehemmern, einschließlich Rosuvastatin, sind die Transporterproteine OATP1B1 und BCRP beteiligt. Bei Patienten mit genetischen Polymorphismen in SLCO1B1 (OATP1B1) und/oder ABCG2 (BCRP) besteht ein Risiko für eine erhöhte Rosuvastatin-Exposition. Einzelne Polymorphismen von SLCO1B1 c.521CC und ABCG2 c.421AA sind mit einer höheren Rosuvastatin-Exposition (AUC) im Vergleich zu den Genotypen SLCO1B1 c.521TT oder ABCG2 c.421CC verbunden. Diese spezifische Genotypisierung ist in der klinischen Praxis nicht etabliert, aber für Patienten, bei denen diese Polymorphismen bekannt sind, wird eine niedrigere Tagesdosis von Rosuvastatin empfohlen.

**Kinder und Jugendliche:** Zwei pharmakokinetische Studien mit Rosuvastatin (in Tablettenform) bei pädiatrischen Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 bzw. 6 bis 17 Jahren (insgesamt 214 Patienten) haben gezeigt, dass die Exposition bei pädiatrischen Patienten vergleichbar oder geringer ist als bei erwachsenen Patienten. Die Rosuvastatin-Exposition war in Bezug auf Dosis und Zeit über einen Zeitraum von 2 Jahren vorhersehbar.

## **Ezetimib**

### Resorption:

Nach oraler Gabe wird Ezetimib rasch resorbiert und weitgehend zu einem pharmakologisch aktiven Phenol-Glukuronid (Ezetimib-Glukuronid) konjugiert. Die mittlere Plasmaspitzenkonzentration ( $C_{max}$ ) wird für Ezetimib-Glukuronid nach 1-2 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, wenn es in der Form von Ezetimib 10-mg-Tabletten angewendet wurde. Ezetimib kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.



Verteilung:

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

Biotransformation:

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

Elimination

Nach oraler Gabe einer radioaktiv markierten Dosis von 20 mg [<sup>14</sup>C]-Ezetimib an Probanden fanden sich ca. 93 % der gesamten Radioaktivität im Plasma als Gesamt-Ezetimib. 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 (≥ 65 Jahre) etwa zweimal höher als bei jüngeren (18 bis 45 Jahre). Unter der Therapie mit Ezetimib sind sowohl die Senkung des LDL-Cholesterinwerts als auch das Sicherheitsprofil bei älteren und jüngeren Patienten vergleichbar. Daher ist keine Dosisanpassung bei älteren Patienten erforderlich. Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei Frauen etwas höher (ca. 20 %) als bei Männern. Unter der Therapie mit Ezetimib sind sowohl die Senkung des LDL-Cholesterinwerts als auch das Sicherheitsprofil bei Männern und Frauen vergleichbar. Daher ist keine geschlechtsabhängige Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung: Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung (n = 8; mittlere Kreatinin-Clearance ≤ 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) ca. 1,5-mal größer. 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.

Leberfunktionsstörung: Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 5 oder 6) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib ca. 1,7-mal größer als jene für gesunde Probanden. In einer 14-tägigen Studie mit wiederholter Gabe (10 mg pro Tag) bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score 7-9) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib am 1. und am 14. Tag ca. 4-mal größer als die von gesunden Probanden. Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da die Folgen einer erhöhten Exposition mit Gesamt-Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score > 9) nicht bekannt sind, wird Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 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. Klinische Erfahrungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen umfassen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder Sitosterolämie.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Koadministrationsstudien mit Ezetimib und Statinen wurden im Wesentlichen toxische Effekte beobachtet, die für die Behandlung mit Statinen typisch sind. Manche toxischen Effekte waren stärker ausgeprägt als bei Monotherapien 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-fache AUC für die aktiven Metaboliten).

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

Die gleichzeitige Gabe von Ezetimib und Statinen war bei Ratten nicht teratogen. Bei trächtigen Kaninchen wurde eine geringe Anzahl von Skelettmissbildungen (Blockwirbelbildung an Brust- und Schwanzwirbeln, verminderte Anzahl an Schwanzwirbeln) beobachtet.

*Rosuvastatin*: Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Spezifische Untersuchungen zum Einfluss auf hERG wurden nicht evaluiert. Folgende 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 und 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 embryolethalen Effekten.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat  
Croscarmellose-Natrium  
Povidon K-29/32  
Natriumdodecylsulfat  
Mikrokristalline Cellulose (Ph.Eur.)  
Hypromellose  
Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

#### Tablettenüberzug

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 5 mg/10 mg:*

Hypromellose  
Macrogol 4000  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Talkum  
Eisen(III)-oxid (E 172)

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 10 mg/10 mg:*

Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Macrogol 4000  
Talkum

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 20 mg/10 mg:*

Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Talkum  
Macrogol 4000  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

# Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm Filmtabletten

**ratiopharm**

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 40 mg/10 mg:*

Lactose-Monohydrat

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Macrogol 4000

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC//Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen zu 10, 28, 30, 60, 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 5 mg/10 mg:*

7009760.00.00

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 10 mg/10 mg:*

7009761.00.00

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 20 mg/10 mg:*

7009762.00.00

*Rosuvastatin/Ezetimib-ratiopharm 40 mg/10 mg:*

7009763.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 2. März 2023

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2023

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig