

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zenon 10 mg/10 mg Filmtabletten
Zenon 20 mg/10 mg Filmtabletten
Zenon 40 mg/10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNGZenon 10 mg/10 mg Filmtabletten

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 210,9 mg Lactose-Monohydrat.

Zenon 20 mg/10 mg Filmtabletten

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 268,9 mg Lactose-Monohydrat.

Zenon 40 mg/10 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 40 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Hemicalcium) und 10 mg Ezetimib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 384,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Zenon 10 mg/10 mg Filmtabletten

Weiß bis weißliche, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von etwa 9,1 mm.

Zenon 20 mg/10 mg Filmtabletten

Gelbe bis hellgelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von etwa 9,9 mm.

Zenon 40 mg/10 mg Filmtabletten

Rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von etwa 11,1 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**Primäre Hypercholesterinämie/homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

Zenon ist zusätzlich zu einer Diät, zur Behandlung der primären (heterozygoten familiären und nicht familiären) Hypercholesterinämie oder homozygoten familiären Hypercholesterinämie bei erwachsenen Patienten indiziert,

- die mit einem Statin nicht adäquat eingestellt sind,
- die mit den Einzelwirkstoffen Rosuvastatin und Ezetimib, in der gleichen Dosierung wie in der Fixkombination, adäquat eingestellt sind.

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

Zenon ist als Substitutionstherapie zur Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom (ACS [acute coronary syndrome]) in der Anamnese indiziert, die mit

den Einzelwirkstoffen Rosuvastatin und Ezetimib, in der gleichen Dosierung wie in der Fixkombination, adäquat eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Der Patient sollte eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten, die er auch während der Therapie mit Zenon fortsetzen sollte.

Zenon eignet sich nicht als Initialtherapie.

Wenn Zenon bei Patienten angewendet wird, die mit einem Statin allein nicht adäquat eingestellt sind, sollte die Dosis von Zenon entsprechend den Ziellipidspiegeln und dem Ansprechen des Patienten individuell angepasst werden.

Wenn Zenon bei Patienten angewendet wird, die mit den Einzelwirkstoffen Rosuvastatin und Ezetimib, in der gleichen Dosierung wie in der Fixkombination, adäquat eingestellt sind, sollte die Therapieeinleitung oder eine gegebenenfalls erforderliche Dosisanpassung nur mit den Einzelwirkstoffen erfolgen. Nach Bestimmung der geeigneten Dosierungen ist eine Umstellung auf die Fixkombination in entsprechender Stärke möglich.

Der Patient sollte die Stärke entsprechend seiner bisherigen Behandlung anwenden.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette Zenon pro Tag.

Gemeinsame Gabe mit Anionenaustauschern

Die Einnahme von Zenon sollte mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Anionenaustauschers erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zenon bei Kindern und Jugendlichen 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 über 70 Jahre wird eine Anfangsdosis von 5 mg Rosuvastatin empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Fixkombination eignet sich nicht als Initialtherapie. Die Therapieeinleitung oder eine gegebenenfalls erforderliche Dosisanpassung sollten nur mit den Einzelwirkstoffen erfolgen. Nach Bestimmung der geeigneten Dosierungen ist eine Umstellung auf die Fixkombination in entsprechender Stärke möglich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 5 bis 6) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger (Child-Pugh-Score 7 bis 9) oder schwerer (Child-Pugh-Score > 9) Einschränkung der Leberfunktion wird die Behandlung mit Zenon nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Zenon ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) ist 5 mg Rosuvastatin pro Tag.

Die 40 mg/10 mg-Stärke ist bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung kontraindiziert. Die Anwendung von Zenon bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist für alle Dosierungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Abstammung

Bei asiatischen Patienten wurde eine erhöhte systemische Exposition beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit asiatischer Abstammung ist 5 mg Rosuvastatin pro Tag. Die Fixkombination eignet sich nicht als Initialtherapie. Die Therapieeinleitung oder eine gegebenenfalls erforderliche Dosisanpassung sollten nur mit den Einzelwirkstoffen erfolgen. Zenon 40 mg/10 mg Filmtabletten sind 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 Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin führen können (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten, die bekanntermaßen solche Arten von Polymorphismen haben, wird eine geringere Zenon-Tagesdosis empfohlen.

Dosierung bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie ist 5 mg Rosuvastatin (siehe Abschnitt 4.4). Die Fixkombination eignet sich nicht als Initialtherapie. Die Therapieeinleitung oder eine gegebenenfalls erforderliche Dosisanpassung sollten nur mit den Einzelwirkstoffen erfolgen. Zenon 40 mg/10 mg Filmtabletten sind bei einigen dieser Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Begleittherapie

Rosuvastatin ist ein Substrat verschiedener Transportproteine (z. B. OATP1B1 und BCRP). Das Risiko für eine Myopathie (einschließlich Rhabdomyolyse) ist erhöht, wenn Zenon gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln angewendet wird, die 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).

Wenn möglich, sollte die Anwendung alternativer Arzneimittel in Erwägung gezogen werden und, wenn nötig, eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung mit Zenon erwogen werden. In Situationen, in denen die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Zenon nicht vermieden werden kann, sollten Nutzen und Risiko der gleichzeitigen Behandlung sowie Anpassungen der Rosuvastatin-Dosis sorgfältig geprüft werden (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Einnahme von Zenon kann zu jeder Tageszeit mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die Tablette

soll als Ganzes mit Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft, Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.6).
- Aktive Lebererkrankung oder ungeklärte, dauerhafte Erhöhung der Serumtransaminasen sowie jegliche Erhöhung der Serumtransaminasekonzentration auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes (siehe Abschnitt 4.4).
- Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4).
- Bei Patienten mit Myopathie (siehe Abschnitt 4.4).
- Bei Patienten, die gleichzeitig eine Kombination von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir erhalten (siehe Abschnitt 4.5).
- Bei Patienten, die gleichzeitig eine Kombination von Ledipasvir/Sofosbuvir erhalten (siehe Abschnitt 4.5).
- Bei Patienten, die gleichzeitig mit Ciclosporin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

- mittelschwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min),
- Hypothyreose,
- erbliche Muskelerkrankungen in der eigenen oder familiären Anamnese,
- muskelschädigende Wirkungen durch eine frühere Einnahme eines anderen HMG-CoA-Reduktasehemmers oder eines Fibrates,
- Alkoholmissbrauch,
- Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin auftreten können,
- asiatische Abstammung,
- 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 Rosuvastatin.

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern ist bei Rosuvastatin die nach der Markteinführung registrierte Meldehäufigkeit für Rhabdomyolysen bei einer Dosis von 40 mg erhöht.

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 Zugabe von Ezetimib zu Wirkstoffen berichtet, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Rhabdomyolysrisiko in Verbindung stehen.

Bei Verdacht auf eine Myopathie aufgrund muskulärer Symptomatik oder bei Diagnose einer Myopathie durch Erhöhungen der Kreatinphosphokinase-(CPK-)Werte sollten Zenon und diese anderen Wirkstoffe, die der Patient gleichzeitig einnimmt, sofort abgesetzt werden. Alle Patienten, die auf Zenon eingestellt werden, sollten über das Risiko einer Myopathie aufgeklärt und aufgefordert werden, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitzuteilen (siehe Abschnitt 4.8).

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

Kreatinkinase-Bestimmung

Die Konzentration der Kreatinkinase (CK) sollte nicht nach schweren körperlichen Anstrengungen gemessen werden oder wenn andere mögliche Ursachen für einen CK-Anstieg vorliegen, die die Interpretation der Messwerte verfälschen können. Falls die CK-Ausgangswerte zu Beginn der Behandlung wesentlich erhöht sind (um mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes), sollte innerhalb von 5 bis 7 Tagen eine Messung zur Bestätigung der Ergebnisse durchgeführt werden. Wenn der Wiederholungstest CK-Ausgangswerte, die größer als das 5-Fache des oberen Normwertes sind, bestätigt, darf die Behandlung nicht begonnen werden.

Vor der Behandlung

Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Myopathie/Rhabdomyolyse ist Vorsicht geboten. Solche Faktoren sind unter anderem:

- Nierenfunktionsstörungen,
- Hypothyreose,
- erbliche Muskelstörungen in der eigenen oder familiären Anamnese,
- muskelschädigende Wirkungen durch eine frühere Einnahme eines anderen HMG-CoA-Reduktasehemmers oder eines Fibrates,
- Alkoholmissbrauch,
- Alter über 70 Jahre,
- Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.2),
- gleichzeitige Anwendung von Fibraten.

Bei solchen Patienten muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt werden, und eine klinische Überwachung wird empfohlen. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant (um mehr als das 5-Fache) über dem oberen Normwert liegen, darf die Behandlung nicht begonnen werden.

Während der Behandlung

Die Patienten müssen aufgefordert werden, Muskelschmerzen aus ungeklärter Ursache, Muskelschwäche oder Krämpfe der Skelettmuskulatur unverzüglich zu berichten, insbesondere wenn diese mit Unwohlsein oder Fieber einhergehen. Die CK-Werte sollten bei diesen Patienten überwacht werden. Die Therapie muss abgebrochen werden, wenn die CK-Werte wesentlich erhöht sind (um

mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes) oder wenn die muskulären Symptome starke und anhaltende Beschwerden verursachen (selbst wenn die CK-Werte weniger als das 5-Fache oder genau das 5-Fache des oberen Normwertes betragen). Wenn die Symptome abgeklungen sind und die CK-Werte wieder im Normbereich liegen, kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit Rosuvastatin oder einem anderen HMG-CoA-Reduktasehemmer in der niedrigsten Dosierung und unter engmaschiger Kontrolle in Betracht gezogen werden. Eine routinemäßige Kontrolle der CK-Werte bei asymptomatischen Patienten ist nicht erforderlich.

Sehr selten wurde über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM) während oder nach der Behandlung mit Statinen, einschließlich Rosuvastatin, berichtet. IMNM ist klinisch durch eine proximale Muskelschwäche und erhöhte Serumkreatinkinasewerte charakterisiert, die auch nach Absetzen der Statinbehandlung fortbesteht.

In klinischen Studien gab es bei der geringen Anzahl von Patienten, die mit Rosuvastatin zusammen mit einem weiteren Medikament behandelt wurden, keine Hinweise auf eine verstärkte Wirkung auf die Skelettmuskulatur. Eine erhöhte Inzidenz von Myositis und Myopathie wurde jedoch bei jenen Patienten beobachtet, die HMG-CoA-Reduktasehemmer zusammen mit Fibrinsäurederivaten (einschließlich Gemfibrozil), Ciclosporin, Nikotinsäure, Antimykotika vom Azol-Typ, Proteasehemmern oder Makrolidantibiotika erhielten.

Gemfibrozil erhöht das Risiko einer Myopathie, wenn es gemeinsam mit bestimmten HMG-CoA-Reduktasehemmern gegeben wird. Daher wird die Kombination von Rosuvastatin und Gemfibrozil nicht empfohlen. Der Vorteil einer weiteren Senkung der Lipidwerte durch eine gemeinsame Anwendung von Rosuvastatin und Fibraten oder Niacin sollte sorgfältig gegen das potenzielle Risiko solcher Kombinationen abgewogen werden. Die 40-mg-Dosierung von Rosuvastatin ist bei gleichzeitiger Anwendung von Fibraten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Zenon sollte nicht bei Patienten mit akuten schweren Erkrankungen angewendet werden, die das Auftreten einer Myopathie begünstigen oder die für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz als Folge einer Rhabdomyolyse anfällig machen (z. B. Sepsis, Hypotonie, größere chirurgische Eingriffe, Trauma, schwere Stoffwechsel-, endokrine und Elektrolytstörungen oder unkontrollierte Krampfanfälle).

Wirkungen auf die Leber

In kontrollierten Studien wurden bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit einem Statin erhielten, Erhöhungen der Transaminasen (≥ dem Dreifachen des oberen Normwertes) beobachtet.

Es wird empfohlen, dass Leberfunktionstests vor sowie 3 Monate nach Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Rosuvastatin muss abgesetzt oder in der Dosierung reduziert werden, wenn die Serumtransaminasenkonzentration auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes ansteigt. Die nach Markteinführung registrierte Meldehäufigkeit für schwerwiegende hepatische

Ereignisse (hauptsächlich erhöhte Lebertransaminasewerte) war bei Anwendung der Dosis 40 mg erhöht.

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

Aufgrund fehlender Daten zu Auswirkungen einer erhöhten Exposition von Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird Zenon für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Lebererkrankung und Alkohol

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

Wirkungen auf die Nieren

Eine mit Teststreifen diagnostizierte Proteinurie, meist tubulärer Genese, wurde bei Patienten beobachtet, die mit höheren Dosen Rosuvastatin, insbesondere mit der 40-mg-Dosierung, behandelt wurden. Die Proteinurie war in den meisten Fällen vorübergehend oder intermittierend. Es wurde nicht nachgewiesen, dass die Proteinurie ein Anzeichen für eine akute oder fortschreitende Erkrankung der Nieren ist (siehe Abschnitt 4.8). Nach der Markteinführung wurden schwerwiegende renale Nebenwirkungen für die Dosis 40 mg häufiger gemeldet. Eine Beurteilung der Nierenfunktion als Teil der routinemäßigen Überwachung von Patienten, die mit einer Dosis von 40 mg behandelt werden, sollte in Betracht gezogen werden.

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate Diabetes-Behandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

Bei der JUPITER-Studie lag die berichtete Gesamthäufigkeit von Diabetes mellitus für Rosuvastatin bei 2,8% und für Placebo bei 2,3%, meistens waren Patienten mit einem Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l betroffen.

Interstitielle Lungenkrankheit

Bei einigen Statinen wurde, besonders bei Langzeittherapie, in Ausnahmefällen eine interstitielle Lungenkrankheit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die auftretenden Beschwerden können dabei Dyspnoe, unproduktiven Husten und allgemeine Gesundheitsstörungen (Erschöpfung, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. Wenn vermutet wird, dass ein Patient eine interstitielle Lungen-

krankheit entwickelt hat, sollte die Statintherapie abgebrochen werden.

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, muss Zenon sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

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

Proteasehemmer

Eine erhöhte systemische Exposition von Rosuvastatin wurde bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Rosuvastatin und verschiedene Proteasehemmer in Kombination mit Ritonavir erhielten. Es sollte sowohl der Nutzen der Lipidsenkung durch die Anwendung von Zenon bei HIV-Patienten, die mit Proteasehemmern behandelt werden, berücksichtigt werden als auch die potenzielle Erhöhung der Rosuvastatin-Plasmakonzentration, wenn die Rosuvastatin-Behandlung bei Patienten eingeleitet oder hochtriert wird, die Proteasehemmer erhalten. Die gleichzeitige Einnahme mit bestimmten Proteasehemmern wird nicht empfohlen, es sei denn, die Rosuvastatin-Dosis wird angepasst (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Fibrat

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

Wenn bei einem Patienten unter Zenon und Fenofibrat ein Verdacht auf eine Cholelithiasis besteht, sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt und diese Therapie sollte abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Antikoagulantien

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

Fusidinsäure

Zenon darf nicht zusammen mit systemischen Formulierungen von Fusidinsäure bzw. nicht vor Ablauf von 7 Tagen nach Beendigung einer Fusidinsäure-Behandlung angewendet werden. Bei Patienten, bei denen die systemische Anwendung von Fusidinsäure als unerlässlich angesehen wird, sollte die Behandlung mit einem Statin für die Dauer der Fusidinsäure-Behandlung unterbrochen werden. Es liegen Berichte über Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) vor bei Patienten, die Fusidinsäure

und Statine in Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Patienten sollte geraten werden, umgehend einen Arzt zu konsultieren, wenn bei ihnen Symptome wie Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit auftreten.

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

In Ausnahmesituationen, bei denen eine längere Therapiedauer mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, z. B. bei der Behandlung von schweren Infektionen, sollte die Notwendigkeit einer gleichzeitigen Behandlung von Zenon und Fusidinsäure nur von Fall zu Fall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung erwogen werden.

Abstammung

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

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Zenon bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird aufgrund unzureichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Zenon enthält Lactose und Natrium.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gegenanzeigen

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir: Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ist kontraindiziert, da in einer klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudie an gesunden Probanden gezeigt wurde, dass die einmal tägliche Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir die Rosuvastatin-Exposition um das 7,4-Fache erhöht (siehe Tabelle 1), was mit einem erhöhten Risiko für Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.3).

Ledipasvir/Sofosbuvir: Eine gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Ledipasvir/Sofosbuvir kann zu einer signifikanten Erhöhung der Konzentration von Rosuvastatin (mehrfache Erhöhung der AUC) führen, was mit einem erhöhten Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse einhergeht.

Ciclosporin: Die gleichzeitige Anwendung von Zenon und Ciclosporin ist aufgrund von 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 Werte (siehe Tabelle 1). Die gleichzeitige Anwendung hatte keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Ciclosporin.

In einer Studie mit acht Patienten, die nach einer Nierentransplantation mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min stabil auf eine Ciclosporin-Dosis eingestellt waren, war nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib die mittlere AUC von Gesamt-Ezetimib 3,4-fach vergrößert (Bereich von 2,3- bis 7,9-fach), verglichen mit einer gesunden Kontrollpopulation einer anderen Studie (n = 17) unter Ezetimib allein. In einer weiteren Studie wies ein Patient nach einer Nierentransplantation mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, der Ciclosporin und zahlreiche andere Arzneimittel erhielt, eine 12-fach größere Gesamt-Ezetimib-Exposition auf im Vergleich zu den anderen Kontrollpersonen unter Ezetimib allein. In einer zweiphasigen Cross-over-Studie mit 12 gesunden Probanden führte die tägliche Anwendung von 20 mg Ezetimib über 8 Tage mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin an Tag 7 zu einer mittleren 15%igen Vergrößerung der AUC von Ciclosporin (Bereich von 10%iger Verkleinerung bis 51%iger Vergrößerung), verglichen mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin allein. Eine kontrollierte Studie über die Wirkung von gleichzeitig verabreichtem Ezetimib auf die Ciclosporin-Exposition bei Patienten mit Nierentransplantation wurde nicht durchgeführt.

Nicht empfohlene Kombinationen

Fibrate und andere lipidsenkende Arzneimittel: Bei Patienten unter Fenofibrat und Ezetimib sollte der Arzt über das mögliche Risiko einer Cholelithiasis und einer Gallenblasenerkrankung informiert sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Wenn bei einem Patienten unter Ezetimib und Fenofibrat ein Verdacht auf eine Cholelithiasis besteht, sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt und diese Therapie sollte abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8). Die gleichzeitige Anwendung von Fenofibrat oder Gemfibrozil erhöhte die Konzentration von Gesamt-Ezetimib mäßig (auf das ca. 1,5- bzw. 1,7-Fache).

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

Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Gemfibrozil führte zu einem 2-fachen Anstieg der C_{max} und der AUC von Rosuvastatin (siehe Abschnitt 4.4). Auf Grundlage von Ergebnissen spezifischer Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen sind keine relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Fenofibrat zu erwarten, 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 Dosis 40 mg/10 mg

ist bei gleichzeitiger Anwendung von Fibraten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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

Transportproteinhemmer: Rosuvastatin ist ein Substrat bestimmter Transportproteine, einschließlich des hepatischen Aufnahme-transporters OATP1B1 und des Effluxtransporters BCRP.

Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Arzneimitteln, die diese Transportproteine inhibieren, führt möglicherweise zu erhöhten Rosuvastatin-Plasmakonzentrationen und zu einem erhöhten Myopathie-Risiko (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5 Tabelle 1).

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

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

Andere Wechselwirkungen

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

In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass Ezetimib die Enzyme des Cytochrom-P450-Metabolismus nicht induziert. Es wurden keine klinisch bedeutenden pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Ezetimib und Arzneimitteln beobachtet, die be-

kanntermaßen über Cytochrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 und 3A4 oder N-Acetyltransferase metabolisiert werden.

Antazida: Die gleichzeitige Anwendung von Antazida verminderte die Resorptionsrate von Ezetimib, beeinflusste aber nicht die Bioverfügbarkeit von Ezetimib. Der verminderten Resorptionsrate wird keine klinische Bedeutung beigemessen. Die gleichzeitige Verabreichung von Rosuvastatin und einer Aluminium- und Magnesiumhydroxid-haltigen Antazida-Suspension führte zu einer Senkung der Rosuvastatin-Plasmaspiegel um ca. 50%. Dieser Effekt war abgeschwächt, wenn die Antazida-Dosis zwei Stunden nach Rosuvastatin verabreicht wurde. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung wurde nicht untersucht.

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

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

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern können der Behandlungsbeginn mit Rosuvastatin oder eine Steigerung der Dosis bei Patienten, die gleichzeitig mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin oder einem anderen Cumarin-Antikoagulant) behandelt werden, zu einem Anstieg der International Normalized Ratio (INR) führen. Ein Absetzen oder eine Dosisreduzierung von Rosuvastatin können zu einer Verringerung der INR führen. In solchen Situationen ist eine angemessene Überwachung der INR wünschenswert.

Clopidogrel: Clopidogrel zeigte bei Patienten nach Anwendung einer Dosis von 300 mg Clopidogrel eine Erhöhung der Rosuvastatin-Exposition um das 2-Fache (AUC) bzw. 1,3-Fache (C_{max}) und nach wiederholter Anwendung einer Dosis von 75 mg Clopidogrel um das 1,4-Fache (AUC) ohne Auswirkung auf C_{max} .

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

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

Orale Kontrazeptiva/Hormonersatztherapie (hormone replacement therapy, HRT):

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

Anderer Arzneimittel: Auf Grundlage von Ergebnissen spezifischer Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen von Rosuvastatin mit Digoxin zu erwarten. In klinischen Interaktionsstudien hatte Ezetimib bei gleichzeitiger Anwendung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dapson, Dextromethorphan, Digoxin, Glipizid, Tolbutamid oder Midazolam. Cimetidin hatte bei gleichzeitiger Anwendung mit Ezetimib keinen Einfluss auf dessen Bioverfügbarkeit.

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

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

Siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Auswirkungen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf die Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin (AUC; in absteigender Reihenfolge) auf Basis veröffentlichter klinischer Studien

Dosisregime des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels	Dosisregime von Rosuvastatin	Veränderung der Rosuvastatin-AUC*
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) einmal täglich für 15 Tage	10 mg, Einzeldosis	7,4-fach ↑
Ciclosporin 75 mg zweimal täglich bis 200 mg zweimal täglich, 6 Monate	10 mg einmal täglich, 10 Tage	7,1-fach ↑
Darolutamid 600 mg zweimal täglich, 5 Tage	5 mg, Einzeldosis	5,2-fach ↑
Regorafenib 160 mg einmal täglich, 14 Tage	5 mg, Einzeldosis	3,8-fach ↑
Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich, 8 Tage	10 mg, Einzeldosis	3,1-fach ↑
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 ↑
Clopidogrel 300 mg Initialdosis, gefolgt von 75 mg alle 24 Stunden	20 mg, Einzeldosis	2-fach ↑
Clopidogrel 300 mg Initialdosis, gefolgt von 75 mg einmal täglich, 7 Tage	40 mg einmal täglich	2-fach ↑ 1,4-fach ↑
Gemfibrozil 600 mg zweimal täglich, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	1,9-fach ↑
Eltrombopag 75 mg einmal täglich, 5 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,6-fach ↑
Darunavir 600 mg/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 7 Tage	10 mg einmal täglich, 7 Tage	1,5-fach ↑
Tipranavir 500 mg/Ritonavir 200 mg zweimal täglich, 11 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,4-fach ↑
Dronedaron 400 mg zweimal täglich	Nicht verfügbar	1,4-fach ↑
Itraconazol 200 mg einmal täglich, 5 Tage	10 mg, Einzeldosis	**1,4-fach ↑
Ezetimib 10 mg einmal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich, 14 Tage	**1,2-fach ↑
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	↔
Rifampicin 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 % ↓

*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 „↑“, 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Zenon ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ezetimib während einer Schwangerschaft vor. Tierstudien zur Monotherapie mit Ezetimib lassen keine direkt oder indirekt schädlichen Wirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

Da Cholesterin und andere Produkte der Cholesterinbiosynthese für die Entwicklung des Fötus notwendig sind, überwiegt das von der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase 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 Zenon schwanger wird, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.

Stillzeit

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

Rosuvastatin wird in die Muttermilch von Ratten ausgeschieden. Es liegen keine Daten bezüglich der Ausscheidung von Rosuva-

statin in die menschliche Muttermilch vor (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch sollte man bei Fahrtätigkeit oder beim Bedienen von Maschinen beachten, dass über Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen, die zuvor mit einem der Einzelwirkstoffe (Ezetimib oder Rosuvastatin) berichtet wurden, können potenzielle unerwünschte Wirkungen von Zenon sein.

In klinischen Studien bis zu 112 Wochen Dauer wurden 2.396 Patienten mit 10 mg Ezetimib allein, 11.308 Patienten zusammen mit einem Statin oder 185 Patienten zusammen mit Fenofibrat behandelt. Nebenwirkungen waren normalerweise leicht aus-

geprägt und von vorübergehender Natur. Die Gesamtinzidenz der Nebenwirkungen unter Ezetimib war jener unter Placebo ähnlich; ebenso war die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen unter Ezetimib jener unter Placebo vergleichbar.

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

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

sehr häufig ($\geq 1/10$), 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.

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

Wirkungen auf die Nieren: Bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, wurde eine mit Teststreifen diagnostizierte Proteinurie, 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

<u>MedDRA-Systemorganklasse</u>	<u>Häufigkeit</u>	<u>Nebenwirkung</u>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Thrombozytopenie ²
	Nicht bekannt	Thrombozytopenie ⁵
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Angioödem ²
	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit (einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Anaphylaxie und Angioödem) ⁵
Endokrine Erkrankungen	Häufig	Diabetes mellitus ^{1, 2}
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Verminderter Appetit ³
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Depression ^{2, 5}
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen ^{2, 4} , Schwindel ²
	Gelegentlich	Parästhesie ⁴
	Sehr selten	Polyneuropathie ² , Gedächtnisverlust ²
	Nicht bekannt	Periphere Neuropathie ² , Schlafstörungen (einschließlich Insomnie und Alpträume) ² , Schwindel ⁵ , Parästhesie ⁵ , Myasthenia gravis ²
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Okuläre Myasthenie ²
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Flush ³ , Hypertonie ³
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Gelegentlich	Husten ³
	Nicht bekannt	Husten ² , Dyspnoe ^{2, 5}
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Obstipation ² , Übelkeit ² , Bauchschmerzen ^{2, 3} , Diarrhö ³ , Flatulenz ³
	Gelegentlich	Dyspepsie ³ , gastroösophageale Refluxkrankheit ³ , Übelkeit ³ , trockener Mund ⁴ , Gastritis ⁴
	Selten	Pankreatitis ²
	Nicht bekannt	Diarrhö ² , Pankreatitis ⁵ , Obstipation ⁵
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Erhöhte hepatische Transaminasen ²
	Sehr selten	Gelbsucht ² , Hepatitis ²
	Nicht bekannt	Hepatitis ⁵ , Cholelithiasis ⁵ , Cholecystitis ⁵

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Pruritus ^{2, 4} , Ausschlag ^{2, 4} , Urtikaria ^{2, 4}
	Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom ² , Erythema multiforme ⁵ , Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) ²
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Myalgie ^{2, 4}
	Gelegentlich	Arthralgie ³ , Muskelkrämpfe ³ ; Nackenschmerzen ³ , Rückenschmerzen ⁴ , Muskelschwäche ⁴ , Schmerzen in den Extremitäten ⁴
	Selten	Myopathie (einschließlich Myositis) ² , Rhabdomyolyse ² , Lupus-ähnliches Syndrom, Muskelriss
	Sehr selten	Arthralgie ²
	Nicht bekannt	Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie ² , Sehnenverletzung, gelegentlich mit Komplikation durch Risse ² , Myalgie ⁵ , Myopathie/Rhabdomyolyse ⁵ (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Hämaturie ²
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	Gynäkomastie ²
Untersuchungen	Häufig	Erhöhungen von ALT und/oder AST ⁴
	Gelegentlich	Erhöhungen von ALT und/oder AST ³ , CPK-Erhöhungen im Blut ³ , Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase ³ , anomale Leberfunktionswerte ³
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie ² , Fatigue ³
	Gelegentlich	Schmerzen im Brustkorb ³ , Schmerzen ³ , Asthenie ⁴ , periphere Ödeme ⁴
	Nicht bekannt	Ödeme ² , Asthenie ⁵

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

²Nebenwirkungsprofil von Rosuvastatin auf Grundlage von Ergebnissen aus klinischen Studien und/oder Erfahrungswerten nach Markteinführung.

³Ezetimib als Monotherapie. Nebenwirkungen wurden bei Patienten unter Ezetimib allein (n = 2.396) häufiger als unter Placebo (n = 1.159) beobachtet.

⁴Ezetimib zusammen mit einem Statin. Nebenwirkungen wurden bei Patienten unter Ezetimib zusammen mit einem Statin (n = 11.308) häufiger als unter einem Statin allein (n = 9.361) beobachtet.

⁵Weitere Nebenwirkungen von Ezetimib, die nach Markteinführung berichtet wurden (mit oder ohne Statin).

Patienten gesehen und bei ungefähr 3 % der Patienten, die mit 40 mg Rosuvastatin behandelt wurden. Eine geringfügig erhöhte Häufigkeit des Anstiegs des Harnproteins von 0 oder Spuren auf + wurde bei der 20-mg-Dosierung beobachtet. In den meisten Fällen wird die Proteinurie bei fortgesetzter Therapie geringer oder verschwindet spontan. Eine Analyse der Daten aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung lieferten bisher keine Belege, die auf einen Kausalzusammenhang zwischen der Proteinurie und einer akuten oder fortschreitenden Nierenerkrankung hinweisen. Bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, wurde eine Hämaturie beobachtet, und Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass die Häufigkeit gering ist.

Wirkungen auf die Skelettmuskulatur:

Bei allen Dosierungen, insbesondere bei Dosierungen von mehr als 20 mg Rosuvastatin, wurde über Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur der mit Rosuvastatin behandelten Patienten berichtet, z. B. Myalgie, Myopathie (einschließlich Myositis) und selten Rhabdomyolyse mit und ohne akute Niereninsuffizienz.

Bei Patienten, die Rosuvastatin einnahmen, wurde ein dosisabhängiger Anstieg der CK-Werte beobachtet. Diese Veränderungen waren in der Mehrheit der Fälle geringfügig, asymptomatisch und vorübergehend. Wenn die CK-Werte erhöht sind (um mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes), sollte die Behandlung abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Störung der Sexualfunktion,
- in Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4).

Laborwerte

In kontrollierten klinischen Monotherapie-Studien war die Inzidenz klinisch bedeutender Erhöhungen der Serumtransaminasen (ALT und/oder AST \geq dem Dreifachen des oberen Normwertes in Folge) unter Ezetimib (0,5 %) und Placebo (0,3 %) ähnlich.

In Koadministrationsstudien betrug diese Inzidenz 1,3 % bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit einem Statin erhielten, und 0,4 % bei Patienten, die nur mit einem Statin behandelt wurden. Diese Erhöhungen waren im Allgemeinen asymptomatisch, standen nicht im Zusammenhang mit einer Cholesterase und kehrten nach Absetzen der Therapie oder im Laufe der Behandlung auf den Ausgangswert zurück (siehe Abschnitt 4.4).

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zenon 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 wurde ein Anstieg des CK-Wertes um mehr als das 10-Fache des oberen Normwertes und das Auftreten von Muskelsymptomen nach sportlicher Betätigung und gesteigerter körperlicher Aktivität im Vergleich zu Erwachsenen häufiger beobachtet. Ansonsten war das Sicherheitsprofil von Rosuvastatin bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit dem bei Erwachsenen.

Ezetimib: In einer Studie mit Kindern (6 bis 10 Jahre) mit heterozygoter familiärer oder nicht familiärer Hypercholesterinämie (n = 138) wurden Erhöhungen von ALT und/oder AST (\geq dem Dreifachen des oberen Normwertes in Folge) bei 1,1 % (1 Patient) der Patienten unter Ezetimib im Vergleich zu

0 % der Patienten in der Placebogruppe beobachtet.

Es traten keine CPK-Erhöhungen (\geq dem Zehnfachen des oberen Normwertes) auf. Es wurden keine Fälle von Myopathie berichtet.

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

Diese Studien waren nicht zum Vergleich seltener Nebenwirkungen geeignet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Ezetimib

In klinischen Studien wurde die Einnahme von 50 mg Ezetimib/Tag bei 15 gesunden Probanden bis zu 14 Tage lang oder die Einnahme von 40 mg Ezetimib/Tag bei 18 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie bis zu 56 Tage lang im Allgemeinen gut vertragen. Bei Tieren wurden nach oral gegebenen Einzeldosen von 5.000 mg Ezetimib/kg an Ratten und Mäusen sowie von 3.000 mg Ezetimib/kg an Hunden keine toxischen Effekte beobachtet.

Einige Fälle von Überdosierung mit Ezetimib wurden berichtet; meistens traten keine Nebenwirkungen auf. Die berichteten Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend.

Rosuvastatin

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, Rosuvastatin und Ezetimib, ATC-Code: C10BA06.

Wirkmechanismus

Cholesterin im Plasma stammt aus intestinaler Resorption und endogener Synthese. Zenon enthält Rosuvastatin und Ezetimib, zwei lipidsenkende Stoffe mit komplementären Wirkmechanismen. Zenon senkt erhöhte Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin (LDL-C), Apolipoprotein B (ApoB), Triglyceriden, Non-HDL-Cholesterin (Non-HDL-C) und erhöht den HDL-Cholesterinwert (HDL-C) durch duale Hemmung der Cholesterinsynthese und -resorption.

Ezetimib

Wirkmechanismus

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

Ezetimib lagert sich am Bürstensaum des Dünndarms an und hemmt die Cholesterinresorption, was zu einem verminderten Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber führt. Statine reduzieren die Cholesterinsynthese in der Leber, und gemeinsam führen diese unterschiedlichen Wirkungsmechanismen zu einer komplementären Cholesterinsenkung. In einer zweiwöchigen klinischen Studie an 18 Patienten mit Hypercholesterinämie hemmte Ezetimib im Vergleich zu Placebo die intestinale Cholesterinresorption um ca. 54 %.

Pharmakodynamische Wirkungen

Eine Reihe von präklinischen Studien wurde durchgeführt, um die Selektivität von Ezetimib für die Hemmung der Cholesterinresorption zu bestimmen. Ezetimib hemmte die Resorption von radioaktiv markiertem [14 C]-Cholesterin ohne Wirkung auf die Resorption von 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 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Primäre Hypercholesterinämie

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

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

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

Rosuvastatin

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, eine Vorstufe von Cholesterin. Der primäre Wirkort von Rosuvastatin ist die Leber, das Zielorgan für die Cholesterinsenkung.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Rosuvastatin senkt erhöhte LDL-Cholesterin-, Gesamtcholesterin- und Triglyceridwerte und erhöht das HDL-Cholesterin. Außerdem senkt es die Plasmawerte von ApoB, Non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG und erhöht den von ApoA-I (siehe Tabelle 2). Rosuvastatin senkt auch das Verhältnis von

LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C und Non-HDL-C/HDL-C sowie von ApoB/ApoA-I.

Siehe Tabelle 2.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

In einer groß angelegten Studie an Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie erhielten 435 Patienten Rosuvastatin in Dosierungen von 20 mg bis 80 mg nach einem forcierten Titrationsdesign. Alle Dosen zeigten eine günstige Wirkung auf die Lipidparameter und die Therapieziele wurden erreicht.

Nach einer Titration auf eine tägliche Dosis von 40 mg Rosuvastatin (12-wöchige Behandlung) war der LDL-C-Wert um 53 % reduziert. 33 % der Patienten erreichten die EAS-Richtwerte für den LDL-C-Wert (< 3 mmol/l).

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

Rosuvastatin/Ezetimib-Kombination

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Kombination von Rosuvastatin mit 10 mg Ezetimib ermöglichte eine stärkere Senkung des LDL-Cholesterins und erlaubte mehr Patienten die LDL-Cholesterin-Ziele zu erreichen. Dies wurde in einer 6-wöchigen klinischen Studie mit 469 Patienten gezeigt, die randomisiert einer Therapie mit Rosuva-

statin allein oder in Kombination mit Ezetimib zugeordnet wurden.

Die Kombination aus Rosuvastatin und Ezetimib reduzierte den LDL-Cholesterinspiegel signifikant mehr als Rosuvastatin allein (3,4 mmol/l vs. 2,8 mmol/l). Auch andere Komponenten des Lipid/Lipoprotein-Profiles wurden mit Rosuvastatin/Ezetimib signifikant ($p < 0,001$) verbessert. Beide Behandlungen wurden im Allgemeinen gut vertragen.

Eine weitere 6-wöchige, randomisierte, doppelblinde, klinische Parallelgruppenstudie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib (10 mg) zusätzlich zu einer stabilen Rosuvastatin-Therapie im Vergleich zur Erhöhung der Rosuvastatin-Dosis von 5 auf 10 mg oder von 10 auf 20 mg.

Die Studienpopulation umfasste 440 Patienten mit mäßig hohem/hohem Risiko für eine koronare Herzkrankheit mit einem höheren LDL-Cholesterinspiegel als die Empfehlungen des National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (< 100 mg/dl für Patienten mit mäßig hohem/hohem Risiko ohne atherosklerotische Gefäßerkrankung oder < 70 mg/dl für Patienten mit hohem Risiko mit atherosklerotischer Gefäßerkrankung). Gepoolte Daten haben gezeigt, dass Ezetimib als Zusatztherapie zu einer stabilen Rosuvastatin-Behandlung mit 5 mg oder 10 mg das LDL-Cholesterin um 21 % senkte. Im Gegensatz dazu verringerte eine Verdopplung der Rosuvastatin-Dosis auf 10 mg oder 20 mg das LDL-Cholesterin um 5,7 %.

Im Einzelnen senkte Ezetimib plus 5 mg Rosuvastatin das LDL-Cholesterin stärker als unter 10 mg Rosuvastatin, und Ezetimib plus 10 mg Rosuvastatin verringerte das LDL-Cholesterin stärker als 20 mg Rosuvastatin. Im Vergleich zur Erhöhung der Rosuvastatin-Dosis erzielte Ezetimib als Zusatztherapie eine signifikant bessere Erreichung der LDL-Cholesterinspiegel von < 70 oder < 100 mg/dl und < 70 mg/dl bei allen Patienten, führte zu signifikant stärkeren Reduktionen von Gesamtcholesterin, Non-HDL-C und Apolipoprotein B sowie zu ähnlichen Auswirkungen auf andere Lipidparameter. Zusammenfassend zeigt sich, dass 10 mg Ezetimib als Zusatztherapie zu einer stabilen Rosuvastatin-Behandlung mit 5 mg oder 10 mg zu besseren Ergebnissen bei vielen Lipidparametern geführt hat, im Vergleich zur Verdopplung der Rosuvastatin-Dosis.

Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, aktiv kontrollierte Parallelarmstudie (LPS15021) wurde bei 452 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und hohem Risiko (HR) oder sehr

hohem Risiko (SHR) für kardiovaskuläre Erkrankungen (KVE) durchgeführt, die mit einer festen Tagesdosis von 10 mg oder 20 mg Rosuvastatin oder äquipotentem Statin ohne andere lipidmodifizierende Therapie (LMT) nicht ausreichend kontrolliert sind.

Während der 6-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase:

- 208 Patienten mit HR wurden randomisiert und erhielten 10 mg Rosuvastatin plus 10 mg Ezetimib als Fixdosiskombination (*fixed dose combination*, FDC) (R10/E10, $n = 104$) oder 20 mg Rosuvastatin (R20, $n = 104$).
- 244 Patienten mit SHR wurden randomisiert und erhielten entweder 20 mg Rosuvastatin plus 10 mg Ezetimib als FDC (R20/E10, $n = 82$) oder 40 mg Rosuvastatin plus 10 mg Ezetimib als FDC (R40/E10, $n = 79$) oder 40 mg Rosuvastatin (R40, $n = 83$).

Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung des berechneten LDL-C, ausgehend von den Ausgangswerten bis zur Woche 6 in der modifizierten Intent-to-Treat-(mITT)-Population.

Im SHR-Stratum betrug die mittlere Veränderung des kleinsten Quadrates (KQ) des LDL-C von den Ausgangswerten bis zu Woche 6 –34,28 % für die R40/E10-Gruppe, –26,90 % für die R20/E10-Gruppe und –14,62 % für die R40-Gruppe. Die Überlegenheit der FDC (R40/E10 oder R20/E10) gegenüber R40 wurde mit KQ-Mittelwertdifferenzen von –19,66 % ($p < 0,001$) bzw. –12,28 % ($p = 0,015$) nachgewiesen.

Im HR-Stratum wurde auch eine größere Senkung des LDL-C von den Ausgangswerten bis zur Woche 6 für die FDC beobachtet: mittlere KQ-Veränderungen von –27,02 % für die R10/E10-Gruppe und –21,82 % für die R20-Gruppe. Es wurde eine klinisch relevante Senkung des LDL-C für den R10/E10-Arm beobachtet, obwohl eine statistische Überlegenheit von R10/E10 gegenüber R20 nicht nachgewiesen werden konnte (KQ-Mittelwertdifferenz von –5,20 %; $p = 0,306$).

Nach Ausschluss der Daten von einem Ausreißer im R10/E10-Arm war der Unterschied in der prozentualen Veränderung des LDL-C zwischen den Behandlungsarmen im HR-Stratum statistisch signifikant (KQ-Mittelwertdifferenz: R10/E10 versus R20: –8,84 %; $p = 0,026$).

Die Gesamtergebnisse zur Sicherheit, die bei der Behandlung mit allen drei Stärken von Zenon bei Patienten beobachtet wurden, entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Rosuvastatin und Ezetimib.

Kinder und Jugendliche

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

Tabelle 2: Ansprechen von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa und IIb) auf die Behandlung (angepasste mittlere Veränderung vom Ausgangswert in Prozent)

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es gibt keine signifikante pharmakokinetische Interaktion zwischen den beiden Wirkstoffen dieser Fixkombination.

Die mittleren AUC- und C_{max} -Werte für Gesamt-Rosuvastatin und -Ezetimib unterscheiden sich nicht zwischen der Monotherapie und der Koadministration von 10 mg Rosuvastatin und 10 mg Ezetimib.

Resorption

Ezetimib

Nach oraler Gabe wird Ezetimib rasch resorbiert und weitgehend zu einem pharmakologisch aktiven Phenol-Glukuronid (Ezetimib-Glukuronid) konjugiert.

Die mittlere Plasmaspitzenkonzentration (C_{max}) wird nach 1–2 Stunden für Ezetimib-Glukuronid und nach 4–12 Stunden für Ezetimib erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ezetimib kann nicht bestimmt werden, da die Substanz in wässrigen Lösungen, welche zur Injektion geeignet sind, praktisch unlöslich ist.

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

Rosuvastatin

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

Verteilung

Ezetimib

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

Rosuvastatin

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

Biotransformation

Ezetimib

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

Rosuvastatin

Rosuvastatin unterliegt einem begrenzten Metabolismus (ca. 10 %). *In vitro*-Metabolisierungsstudien mit menschlichen Leberzellen zeigen, dass Rosuvastatin ein schwaches Substrat für einen auf dem Cytochrom-P450-System basierenden Metabolismus ist. CYP2C9 war das hauptsächlich beteiligte Isoenzym, CYP2C19, -3A4 und -2D6 waren in geringerem Ausmaß beteiligt. Die identifizierten Hauptmetaboliten sind N-Desmethyl- und Laktometaboliten. Der N-Desmethylmetabolit ist etwa 50 % weniger wirksam als Rosuvastatin, während die Laktatform als klinisch unwirksam angesehen wird. Mehr als 90 % der zirkulierenden HMG-CoA-Reduktasehemmaktivität werden Rosuvastatin zugeschrieben.

Elimination

Ezetimib

Nach oraler Gabe einer radioaktiv markierten Dosis von 20 mg [14 C]-Ezetimib an Probanden finden sich ca. 93 % der gesamten Radioaktivität im Plasma als Gesamt-Ezetimib. Über einen Beobachtungszeitraum von 10 Tagen wurden ca. 78 % der eingenommenen radioaktiven Dosis in den Fäzes und 11 % im Urin wiedergefunden. Nach 48 Stunden war keine Radioaktivität mehr im Plasma nachweisbar.

Rosuvastatin

Annähernd 90 % der Rosuvastatin-Dosis werden unverändert im Stuhl ausgeschieden (bestehend aus resorbiertem und nicht resorbiertem aktiven Wirkstoff). Der Rest wird über den Harn eliminiert. Circa 5 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 19 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit nimmt bei höheren Dosierungen nicht zu. Das geometrische Mittel der Plasmaclearance beträgt ca. 50 l/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 Ausscheidung von Rosuvastatin über die Leber wichtig.

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

Spezielle Patientengruppen: Leberfunktionsstörungen

Ezetimib

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

funktion (Child-Pugh-Score > 9) nicht bekannt sind, wird Ezetimib für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Rosuvastatin

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

Nierenfunktionsstörungen

Ezetimib

Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung (n = 8; mittlere Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min/1,73 m²) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib im Vergleich zu der bei gesunden Probanden (n = 9) um das ca. 1,5-Fache vergrößert. Diesem Ergebnis wird keine klinische Bedeutung beigemessen. Daher ist keine Dosisanpassung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich.

Ein Patient in dieser Studie (nach Nierentransplantation unter multipler Arzneimitteltherapie, u. a. Ciclosporin) hatte eine 12-fach höhere Exposition mit Gesamt-Ezetimib.

Rosuvastatin

In einer Studie mit Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden von eingeschränkter Nierenfunktion hatte eine leichte bis mittelschwere 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.

Alter und Geschlecht

Ezetimib

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

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

Rosuvastatin

Alter oder Geschlecht haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rosuvastatin bei Erwachsenen.

Kinder und JugendlicheEzetimib

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

Rosuvastatin

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

AbstammungRosuvastatin

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

Genetischer PolymorphismusRosuvastatin

An der Disposition von HMG-CoA-Reduktasehemmern, einschließlich Rosuvastatin, sind OATP1B1- und BCRP-Transportproteine beteiligt. Bei Patienten mit genetischem Polymorphismus der Gene SLCO1B1 (OATP1B1) und/oder ABCG2 (BCRP) besteht das Risiko einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin. Die individuellen Polymorphismen SLCO1B1 c.521CC und ABCG2 c.421AA sind im Vergleich zu den Genotypen SLCO1B1 c.521TT oder ABCG2 c.421CC mit einer höheren Bioverfügbarkeit (AUC) von Rosuvastatin verbunden. Diese spezifische Genotypisierung gehört nicht zur gängigen klinischen Praxis, doch für Patienten, die bekanntermaßen diese Arten von Polymorphismus haben, wird eine geringere Tagesdosis von Rosuvastatin empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Koadministrationsstudien mit Statinen und Ezetimib wurden im Wesentlichen die toxischen Effekte beobachtet, die für die Behandlung mit Statinen typisch sind. Manche toxischen Effekte waren stärker ausgeprägt als bei Monotherapie mit Statinen. Dieses wird auf pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen bei Koadministrationsbehandlung zurückgeführt. Derartige

Interaktionen traten in den klinischen Studien nicht auf. Myopathien traten bei Ratten nur bei Exposition mit Dosen auf, die um ein Vielfaches über der humantherapeutischen Dosis lagen (ca. 20-facher AUC-Level für Statine und 500- bis 2.000-facher AUC-Level für die aktiven Metaboliten).

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

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

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.

Kanzerogenitätslangzeitstudien mit Ezetimib verliefen negativ.

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

Rosuvastatin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Spezifische Untersuchungen zum Einfluss auf hERG wurden nicht evaluiert. Folgende Nebenwirkungen 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 reduzierten Wurfgrößen, vermindertem Wurfgewicht und einer geringeren Überlebensrate der Jungtiere. Diese Effekte wurden bei maternaltoxischen Dosen beobachtet, bei denen die systemische Exposition ein Mehrfaches über dem therapeutischen Expositionsspiegel lag.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Natriumdodecylsulfat
Povidon K 25
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose (E 464)
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)
Talkum (E 553)

Nur Zenon 20 mg/10 mg zusätzlich:
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)

Nur Zenon 40 mg/10 mg zusätzlich:
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen.

Packungsgrößen: 10, 15, 30, 60, 90, 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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 52 52 010
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zenon 10 mg/10 mg Filmtabletten
2201737.00.00

Zenon 20 mg/10 mg Filmtabletten
2201738.00.00

Zenon 40 mg/10 mg Filmtabletten
2201739.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassungen:

19. Juli 2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. September 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

