

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ezehron Duo 20 mg/10 mg Tabletten

Ezehron Duo 10 mg/10 mg Tabletten

Ezehron Duo 5 mg/10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ezehron Duo 20 mg/10 mg Tabletten

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 228,29 mg Lactose-Monohydrat.

Ezehron Duo 10 mg/10 mg Tabletten

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 238,69 mg Lactose-Monohydrat.

Ezehron Duo 5 mg/10 mg Tabletten

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 243,89 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Ezehron Duo 20 mg/10 mg Tabletten

Weiß bis cremefarbene, runde, bikonvexe, nicht überzogene Tablette mit einem Durchmesser von 11 mm.

Ezehron Duo 10 mg/10 mg Tabletten

Weiß bis cremefarbene, ovale, bikonvexe, nicht überzogene Tablette mit der Prägung „E1“ auf der einen und „1“ auf der anderen Seite. Die Abmessungen der Tablette betragen 15 mm x 7 mm.

Ezehron Duo 5 mg/10 mg Tabletten

Weiß bis cremefarbene, runde, flache, nicht überzogene Tablette mit der Prägung „E2“ auf der einen und „2“ auf der anderen Seite. Der Durchmesser der Tablette beträgt 10 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Primäre Hypercholesterinämie

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

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Ezehron Duo wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten angewendet, deren Hypercholesterinämie durch die separate Gabe der Einzelkomponenten in der gleichen Dosierung wie bei dem empfohlenen Kombipräparat adäquat eingestellt ist.

Der Patient sollte eine lipidsenkende Diät begonnen haben und diese auch während der Behandlung mit *Ezehron Duo* beibehalten.

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

Ezehron Duo eignet sich nicht zur Erstbehandlung. Zur Therapieeinleitung oder für eine ggf. erforderliche Dosisanpassung sollten nur die Einzelkomponenten angewendet werden; nach Bestimmung der geeigneten Dosierungen ist eine Umstellung auf die Fixdosiskombination in entsprechender Stärke möglich. *Ezehron Duo* eignet sich nicht für die Behandlung von Patienten, die Rosuvastatin in einer Dosierung von 40 mg benötigen.

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

Kinder und Jugendliche

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

Anwendung bei älteren Patienten

Eine Anfangsdosis von 5 mg Rosuvastatin wird empfohlen für Patienten > 70 Jahre (siehe Abschnitt 4.4). Die Kombination eignet sich nicht zur Erstbehandlung. Zur Therapieeinleitung oder für eine ggf. erforderliche Dosisanpassung sollten nur die Einzelkomponenten angewendet werden; nach Bestimmung der geeigneten Dosierungen ist eine Umstellung auf die Fixdosiskombination in entsprechender Stärke möglich.

Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz

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

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg Rosuvastatin für Patienten mit einer mäßigen Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min). Die Fixdosiskombination eignet sich nicht zur Erstbehandlung. Für den Beginn der Behandlung oder für eine Dosisanpassung sollten Einzelkomponenten verwendet werden.

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

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Abstammung

Eine erhöhte systemische Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin wurde bei Patienten asiatischer Herkunft festgestellt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten asiatischer Abstammung beträgt 5 mg Rosuvastatin am Tag. Die Fixdosiskombination eignet sich nicht zur Erstbehandlung. Für den Beginn der Behandlung oder für eine Dosisanpassung sollten Einzelkomponentenpräparate verwendet werden.

Genetische Polymorphismen

Es sind bestimmte Arten von genetischem Polymorphismus bekannt, die zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin führen können (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten, die bekanntermaßen diese bestimmten Arten von Polymorphismen haben, wird eine geringere *Ezehron Duo*-Tagesdosis empfohlen.

Dosierung bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie

Für Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie wird eine Anfangsdosis von 5 mg Rosuvastatin empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Fixdosiskombination eignet sich nicht zur Erstbehandlung. Für den Beginn der Behandlung oder für eine Dosisanpassung sollten Einzelkomponentenpräparate verwendet werden.

Begleittherapie

Rosuvastatin ist ein Substrat verschiedener Transportproteine (z. B. OATP1B1 und BCRP). Das Risiko einer Myopathie (einschließlich Rhabdomyolyse) ist erhöht, wenn *Ezehron Duo* gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln verabreicht werden, die die Plasmakonzentration von Rosuvastatin aufgrund von Wechselwirkungen mit diesen Transportproteinen erhöhen können (z. B. Ciclosporin und bestimmte Proteasehemmer, einschließlich Kombinati-

nen von Ritonavir und Atazanavir, Lopinavir und/oder Tipranavir; siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Wenn möglich, sollte die Anwendung alternativer Arzneimittel in Erwägung gezogen werden und, wenn nötig, eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung mit *Ezehron Duo* erwogen werden. In Situationen, in denen die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit *Ezehron Duo* nicht vermieden werden kann, sollten Nutzen und Risiko der begleitenden Behandlung sowie Anpassungen der Rosuvastatin-Dosis sorgfältig geprüft werden (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Ezehron Duo soll einmal täglich zur gleichen Zeit mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tablette sollte mit einem Glas Wasser als Ganzes geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Ezehron Duo ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe (Rosuvastatin, Ezetimib) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung einschließlich einer unerklärten und dauerhaften Erhöhung der Serumtransaminasen und Erhöhung der Serumtransaminasewerte auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes .
- während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden.
- bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).
- bei Patienten mit Myopathie.
- bei Patienten, die gleichzeitig mit Ciclosporin behandelt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur

Bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, wurde bei allen Dosierungen über Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur, z. B. Myalgie, Myopathie und selten Rhabdomyolyse, berichtet, insbesondere bei Dosierungen über 20 mg.

Nach Markteinführung von Ezetimib wurden Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Jedoch wurde eine Rhabdomyolyse sehr selten unter einer Ezetimib-Monotherapie sowie sehr selten nach Zugabe von Ezetimib zu Wirkstoffen berichtet, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Rhabdomyolyse-Risiko in Verbindung stehen. Bei Verdacht auf eine Myopathie aufgrund muskulärer Symptomatik oder bei Diagnose einer Myopathie durch Erhöhungen der Kreatin-Phosphokinase-Werte sollten Ezetimib, jedes Statin und jeder andere Wirkstoff, die ein Rhabdomyolyserisiko beinhalten, sofort abgesetzt werden. Alle Patienten sollten vor Behandlungsbeginn darauf hingewiesen werden, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitzuteilen (siehe Abschnitt 4.8).

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

Wie andere HMG-CoA-Reduktasehemmer sollte *Ezehron Duo* bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Myopathie/Rhabdomyolyse nur mit Vorsicht verordnet werden. Solche Faktoren sind unter anderem:

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

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

Während der Behandlung

Die Patienten müssen aufgefordert werden, Muskelschmerzen aus ungeklärter Ursache, Muskelschwäche oder Krämpfe der Skelettmuskulatur unverzüglich zu melden, insbesondere wenn diese mit Unwohlsein oder Fieber einhergehen. Die CK-Werte sollten bei diesen Patienten überwacht werden. Die Therapie muss abgebrochen werden, wenn die CK-Werte wesentlich erhöht sind (um mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes) oder wenn die muskulären Symptome starke und anhaltende Beschwerden verursachen (selbst wenn die CK-Werte weniger als das 5-Fache oder genau das 5-Fache des oberen Normwertes betragen). Eine routinemäßige Kontrolle der CK-Werte bei asymptomatischen Patienten ist nicht erforderlich.

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

In klinischen Studien gab es bei der geringen Anzahl von Patienten, die mit Rosuvastatin zusammen mit einem weiteren Medikament behandelt wurden, keine Hinweise auf eine verstärkte Wirkung auf die Skelettmuskulatur. Eine erhöhte Inzidenz von Myositis und Myopathie wurde jedoch bei jenen Patienten beobachtet, die HMG-CoA-Reduktasehemmer zusammen mit 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 *Ezehron Duo* und Gemfibrozil nicht empfohlen. Der Vorteil einer weiteren Senkung der Lipidwerte durch eine gemeinsame Anwendung von *Ezehron Duo* und Fibraten oder Niacin sollte sorgfältig gegen das potentielle Risiko solcher Kombinationen abgewogen werden.

Ezehron Duo sollte nicht bei Patienten mit akuten schwerwiegenden Erkrankungen angewendet werden, die das Auftreten einer Myopathie begünstigen oder die für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz als Folge einer Rhabdomyolyse anfällig machen (z. B. Sepsis, Hypotonie, größere chirurgische Eingriffe, Trauma, schwere Stoffwechsel-, endokrine und Elektrolytstörungen oder unkontrollierte Krampfanfälle).

Auswirkungen auf die Leber

In kontrollierten Studien wurden bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit einem Statin erhielten, aufeinanderfolgende Erhöhungen der Transaminasen ($\geq 3 \times$ des oberen Normwertes) beobachtet.

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

Wirkungen auf die Nieren

Eine mit Teststreifen diagnostizierte Proteinurie, meist tubulärer Genese, wurde bei Patienten beobachtet, die mit höheren Dosen Rosuvastatin, insbesondere mit der 40-mg-Dosierung, behandelt wurden. Sie war in den meisten Fällen vorübergehend oder intermittierend. Es wurde nicht nachgewiesen, dass die Proteinurie ein Anzeichen für eine akute oder fortschreitende Erkrankung der Nieren ist (siehe Abschnitt 4.8).

Fusidinsäure

Ezehron Duo darf nicht zusammen mit systemischer Fusidinsäure oder innerhalb der ersten 7 Tage nach Abschluss der Behandlung mit Fusidinsäure gegeben werden. Sofern die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet wird, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Fälle mit Todesfolge) bei Patienten berichtet, welche diese Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten darüber informiert werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn sie Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.

Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure fortgesetzt werden.

Sofern in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig ist, wie z. B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von *Ezehron Duo* mit Fusidinsäure nur im Einzelfall unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Abstammung

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

Proteasehemmer

Eine erhöhte systemische Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin wurde bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Rosuvastatin und verschiedene Proteasehemmer in Kombination mit Ritonavir erhielten. Es sollte sowohl der Nutzen der Lipidsenkung durch die Anwendung von *Ezehron Duo* bei HIV-Patienten, die mit Proteasehemmern behandelt werden, berücksichtigt werden, als auch die potenziellen Erhöhungen der Rosuvastatin-Plasmakonzentrationen, wenn die Rosuvastatin-Behandlung bei Patienten eingeleitet oder hochtitriert wird, die Proteasehemmer erhalten.

Die gleichzeitige Einnahme mit bestimmten Proteasehemmern wird nicht empfohlen, es sei denn, die *Ezehron Duo*-Dosis wird angepasst (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Interstitielle Lungenkrankheit

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

Diabetes mellitus

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

Fibrate

Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ezetimib zusammen mit Fibraten wurden nicht nachgewiesen.

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

Antikoagulanzen

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

Ciclosporin

Siehe Abschnitte 4.3 und 4.5.

Kinder und Jugendliche

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

Lebererkrankung und Alkohol

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

Ezehron Duo enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Ezehron Duo* nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gegenanzeigen

Ciclosporin: Während einer gleichzeitigen Behandlung mit Rosuvastatin und Ciclosporin waren die AUC-Werte für Rosuvastatin im Durchschnitt 7-mal höher als die bei gesunden Probanden beobachteten Werte (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung hatte keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Ciclosporin.

Die gleichzeitige Anwendung von *Ezehron Duo* und Ciclosporin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Nicht empfohlene Kombinationen

Proteasehemmer: Obwohl der genaue Mechanismus der Wechselwirkung unbekannt ist, kann die gleichzeitige Anwendung von Proteasehemmern die Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin stark erhöhen (siehe Abschnitt 4.5 Tabelle). So war beispielsweise in einer pharmakokinetischen Studie die gleichzeitige Anwendung von 10 mg Rosuvastatin und einem Kombinationsprodukt aus zwei Proteasehemmern (300 mg Atazanavir/100 mg Ritonavir) bei gesunden Probanden mit einem etwa 3-fachen bzw. 7-fachen Anstieg der AUC bzw. der C_{max} von Rosuvastatin verbunden. Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und einigen Proteasehemmer-Kombinationen kann in Betracht gezogen werden, wenn zuvor eine auf der erwarteten Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin basierende Dosisanpassung von Rosuvastatin sorgfältig geprüft wurde (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5 Tabelle). Die Kombination eignet sich nicht zur Erstbehandlung. Zur Therapieeinleitung oder für eine ggf. erforderliche Dosisanpassung sollten nur die Einzelkomponenten angewendet werden; nach Bestimmung der geeigneten Dosierungen ist eine Umstellung auf die Fixdosiskombination in angemessener Stärke möglich.

Transportproteinhemmer: Rosuvastatin ist ein Substrat bestimmter Transportproteine einschließlich des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1 und des Effluxtransporters BCRP. Die gleichzeitige Anwendung von *Ezehron Duo* und Arzneimitteln, die diese Transportproteine inhibieren, führt möglicherweise zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin und einem erhöhten Myopathie-Risiko (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5 Tabelle).

Gemfibrozil und andere lipidsenkende Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Gemfibrozil führte zu einem 2-fachen Anstieg der C_{max} und AUC von Rosuvastatin (siehe Abschnitt 4.4). Auf Grundlage von Ergebnissen spezifischer Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen sind keine relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Fenofibrat zu erwarten; doch könnte eine pharmakodynamische Wechselwirkung eintreten.

Gemfibrozil, Fenofibrat, andere Fibrate und lipidsenkende Dosierungen (von 1 g/Tag oder höher) von Niacin (Nikotinsäure) erhöhen das Risiko einer Myopathie, wenn sie gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktasehemmern gegeben werden, wahrscheinlich, weil sie eine Myopathie hervorrufen können, wenn sie allein gegeben werden.

Bei Patienten, die Fenofibrat und Ezetimib erhalten, sollte der Arzt über das mögliche Risiko einer Cholelithiasis und einer Gallenblasenerkrankung informiert sein (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Wenn bei einem Patienten unter Ezetimib und Fenofibrat ein Verdacht auf eine Cholelithiasis besteht, sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt und diese Therapie sollte abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8). Die gleichzeitige Anwendung von Fenofibrat oder Gemfibrozil erhöhte die Konzentration von Gesamt-Ezetimib mäßig (auf das ca. 1,5- bzw. 1,7-Fache). Die Anwendung von Ezetimib mit anderen Fibraten wurde nicht untersucht. Fibrate können die Cholesterinausscheidung über die Galle erhöhen und so zu Cholelithiasis führen. In Tierstudien erhöhte Ezetimib manchmal Cholesterin in der Galle, jedoch nicht bei allen Tierarten (siehe Abschnitt 5.3). Ein lithogenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung von Ezetimib kann nicht ausgeschlossen werden.

Fusidinsäure: Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Der dieser Wechselwirkung zugrunde liegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beiderseits begründet) ist derzeit noch nicht geklärt. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Fälle mit Todesfolge) bei Patienten berichtet, die diese Kombination erhielten.

Sofern die Behandlung mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, ist Rosuvastatin während der Behandlung mit Fusidinsäure abzusetzen. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Andere Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Gabe von Antazida verringerte die Resorptionsrate von Ezetimib, hatte jedoch keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit von Ezetimib. Dieser verringerten Resorptionsrate wird keine klinische Bedeutung beigemessen.

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

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

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

Ezehron Duo Tabletten

ratiopharm

Vitamin-K-Antagonisten: Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern können der Behandlungsbeginn mit Rosuvastatin oder eine Steigerung der Dosis bei Patienten, die gleichzeitig mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin oder einem anderen Cumarin-Antikoagulans) behandelt werden, zu einem Anstieg der International Normalised Ratio (INR) führen.

Ein Absetzen oder eine Dosisreduktion von Rosuvastatin können zu einer Verringerung der INR führen. In solchen Situationen ist eine geeignete Überwachung der INR wünschenswert.

In einer Studie an 12 gesunden erwachsenen Männern hatte die gleichzeitige Anwendung von Ezetimib (10 mg einmal täglich) keine signifikante Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von Warfarin und auf die Prothrombinzeit. Nach Markteinführung wurde jedoch über Erhöhungen der „International Normalised Ratio“ (INR) bei Patienten unter Therapie mit Warfarin oder Fluindion berichtet, die zusätzlich Ezetimib erhielten. Bei Zugabe von *Ezehron Duo* zu Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindionist die INR entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Kontrazeptiva/Hormonersatztherapie (hormone replacement therapy HRT): Die gleichzeitige Gabe von Rosuvastatin und einem oralen Kontrazeptivum führte zu einem 26%igen bzw. 34%igen Anstieg der AUC von Ethinylestradiol- und Norgestrel. Diese erhöhten Plasmakonzentrationen sollten bei der Wahl der Dosis oraler Verhütungsmittel berücksichtigt werden.

Es gibt keine pharmakokinetischen Daten von Patienten, die gleichzeitig Rosuvastatin und eine HRT erhalten haben, daher kann ein ähnlicher Effekt nicht ausgeschlossen werden. Die Kombination wurde jedoch vielfach von Frauen in klinischen Studien angewendet und gut vertragen.

In klinischen Interaktionsstudien hatte Ezetimib bei gleichzeitiger Anwendung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel).

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

Ezetimib: Die gleichzeitige Anwendung von 10 mg Rosuvastatin und 10 mg Ezetimib führte zu einer 1,2-fachen Erhöhung der AUC von Rosuvastatin bei Patienten mit Hypercholesterinämie (Tabelle 1). In Bezug auf mögliche Nebenwirkungen kann eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Rosuvastatin und Ezetimib nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4). Das Risiko dieser Ereignisse kann daher bei gleichzeitiger Anwendung von Ezetimib und Rosuvastatin erhöht sein. Eine entsprechende klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.

Andere Arzneimittel: Auf Grundlage von Ergebnissen spezifischer Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen von Rosuvastatin mit Digoxin zu erwarten.

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

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

Auswirkungen von gemeinsam verabreichten Arzneimitteln auf die Rosuvastatin-Exposition (AUC; in absteigender Reihenfolge) auf Basis veröffentlichter klinischer Studien

Dosis-Regime des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels	Dosis-Regime von Rosuvastatin	Veränderung der Rosuvastatin-AUC*
Ciclosporin 75 mg bis 200 mg BID, 6 Monate	10 mg einmal täglich, 10 Tage	7,1-fach ↑
Atazanavir 300 mg / Ritonavir 100 mg einmal täglich, 8 Tage	10 mg, Einzeldosis	3,1-fach ↑
Simeprevir 150 mg einmal täglich, 7 Tage	10 mg, Einzeldosis	2,8-fach ↑

Ezehron Duo Tabletten

ratiopharm

Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg BID, 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 ↑
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 BID, 7 Tage	10 mg OD, 7 Tage	1,5-fach ↑
Tipranavir 500 mg / Ritonavir 200 mg zweimal täglich, 11 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,4-fach ↑
Dronedaron 400 mg zweimal täglich	Nicht verfügbar	1,4-fach ↑
Itraconazol 200 mg einmal täglich, 5 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,4-fach ↑**
Fosamprenavir 700 mg / Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 8 Tage	10 mg, Einzeldosis	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 Tage	40 mg, 7 Tage	↔
Silymarin 140 mg dreimal täglich, 5 Tage	10 mg, Einzeldosis	↔
Fenofibrat 67 mg dreimal täglich, 7 Tage	10 mg, 7 Tage	↔
Rifampin 450 mg einmal täglich, 7 Tage	20 mg, Einzeldosis	↔
Ketoconazol 200 mg zweimal täglich, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	↔
Fluconazol 200 mg einmal täglich, 11 Tage	80 mg, Einzeldosis	↔
Erythromycin 500 mg viermal täglich, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	20 % ↓
Baicalin 50 mg dreimal täglich, 14 Tage	20 mg, Einzeldosis	47 % ↓
Ezetimib 10 mg einmal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich, 14 Tage	1,2-fach ↑**
Regorafenib 160 mg einmal täglich, 14 Tage	5 mg, Einzeldosis	3,8-fach ↑

Ezehron Duo Tabletten

ratiopharm

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 ↑

* Die als x-fache Veränderung angeführten Daten stellen ein einfaches Verhältnis zwischen der gemeinsamen Gabe und der alleinigen Gabe von Rosuvastatin dar. Die in % angeführten Veränderungen tellen den prozentualen Unterschied verglichen mit der alleinigen Gabe von Rosuvastatin dar.

Ein Anstieg wird mit „↑“ dargestellt, keine Veränderung mit „↔“, eine Abnahme mit „↓“

**Mehrere Wechselwirkungsstudien wurden mit Rosuvastatin in unterschiedlichen Dosierungen durchgeführt. Die Tabelle zeigt das jeweils signifikanteste Verhältnis an.

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Ezehron Duo ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden.

Schwangerschaft

Rosuvastatin:

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

Ezetimib:

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

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

Stillzeit

Rosuvastatin:

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

Ezetimib:

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

Fertilität

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

Ezehron Duo Tabletten

ratiopharm

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind wie folgt definiert:

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); 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).

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie ²		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Angioödem ²		
Endokrine Erkrankungen	Diabetes mellitus ^{1,2}				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit ³			
Psychiatrische Erkrankungen					Depression ^{2,5}

Ezehron Duo Tabletten

ratiopharm

Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ^{2,4} , Schwindel ²	Parästhesie ⁴		Polyneuropathie ² , Gedächtnisverlust ²	Periphere Neuropathie ² , Schlafstörungen (einschließlich Insomnie und Alpträume) ²
Gefäßerkrankungen		Flush ³ , Hypertonie ³			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten ³			Dyspnoe ^{2,5}
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Verstopfung ² , Übelkeit ² , Bauchschmerzen ^{2,3} , Diarrhö ³ , Flatulenz ³	Dyspepsie ³ , gastroösophageale Refluxkrankheit ³ , Übelkeit ³ , trockener Mund ⁴ , Gastritis ⁴	Pankreatitis ²		
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte hepatische Transaminasen ²	Gelbsucht ² , Hepatitis ²	Cholelithiasis ⁵ , Cholezystitis ⁵
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus ^{2,4} , Ausschlag ^{2,4} , Urtikaria ^{2,4}			Stevens-Johnson-Syndrom ² , Erythema multiforme ⁵
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie ^{2,4}	Arthralgie ³ , Muskelkrämpfe ³ , Nackenschmerzen ³ , Rückenschmerzen ⁴ , Muskelschwäche ⁴ , Schmerzen in den Extremitäten ⁴	Myopathie (einschließlich Myositis) ² , Rhabdomyolyse ² , Lupus-ähnliche Symptome, Muskelriss		Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie ² , Sehnenverletzung, gelegentlich mit Komplikation durch Risse ²
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Hämaturie ²	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Gynäkomastie ²	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie ² , Fatigue ³	Schmerzen im Brustbereich ³ , Schmerzen ³			

Ezehron Duo Tabletten

ratiopharm

		Asthenie ⁴ , periphere Ödeme ⁴			
Untersuchungen	Erhöhungen von ALT und/oder AST ⁴	CPK-Erhöhungen im Blut ³ , Erhöhung der Gamma-Glutamyl- transferase ³ , anomale Leber- funktionswerte ³			

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

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

³ Ezetimib als Monotherapie. Nebenwirkungen wurden bei den mit Ezetimib behandelten Patienten (n = 2.396) und mit einer höheren Inzidenz als in der Placebo-Gruppe (n = 1.159) beobachtet.

⁴ Ezetimib, zusammen mit einem Statin verabreicht. Nebenwirkungen wurden bei den mit Ezetimib und einem Statin behandelten Patienten (n = 11.308) und mit einer höheren Inzidenz als bei der Behandlung mit einem Statin allein (n = 9.361) beobachtet.

⁵ Weitere Nebenwirkungen von Ezetimib, die nach Markteinführung berichtet wurden. Da diese Nebenwirkungen spontanen Berichten entnommen sind, ist ihre tatsächliche Häufigkeit nicht bekannt und kann nicht geschätzt werden.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

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

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

Wirkungen auf die Nieren:

Bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, wurde eine mit Teststreifen diagnostizierte Proteinurie beobachtet. Ein Anstieg des Harnproteins (von 0 oder Spuren auf ++ oder mehr) zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung mit Dosierungen von 10 mg und 20 mg Rosuvastatin wurde bei weniger als 1 % der Patienten gesehen und bei ungefähr 3 % der Patienten, die mit 40 mg Rosuvastatin behandelt wurden. Eine geringfügig erhöhte Häufigkeit des Anstiegs des Harnproteins von 0 oder Spuren auf + wurde bei der 20-mg-Dosierung beobachtet. In den meisten Fällen wird die Proteinurie bei fortgesetzter Therapie geringer oder verschwindet spontan. Eine Analyse der Daten aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung lieferten bisher keine Belege, die auf einen Kausalzusammenhang zwischen der Proteinurie und einer akuten oder fortschreitenden Nierenerkrankung hinweisen. Bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, wurde eine Hämaturie beobachtet. Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass die Häufigkeit gering ist.

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

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

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

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

Laborwerte

In kontrollierten klinischen Monotherapie-Studien war die Inzidenz klinisch bedeutender Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT und/oder AST \geq dem 3-Fachen 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 Cholestase und kehrten nach Absetzen der Therapie oder im Laufe der Behandlung auf den Ausgangswert zurück (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien wurde über CPK-Erhöhungen (\geq dem 10-Fachen des oberen Normwertes) bei 4 von 1.674 Patienten (0,2 %) unter Ezetimib allein im Vergleich zu 1 von 786 Patienten (0,1 %) unter Plazebo sowie bei 1 von 917 Patienten (0,1 %) unter Ezetimib mit einem Statin im Vergleich zu 4 von 929 Patienten (0,4 %) unter einem Statin allein berichtet. Ezetimib wurde nicht mit einem gegenüber dem jeweiligen Kontrollarm (Plazebo oder Statin allein) erhöhten Auftreten einer Myopathie oder Rhabdomyolyse assoziiert (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Ezehron Duo* bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Rosuvastatin:

In einer 52-wöchigen klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen wurde ein Anstieg des CK-Wertes um mehr als das 10-Fache des oberen Normwertes und das Auftreten von Muskelsymptomen nach sportlicher Betätigung und gesteigerter körperlicher Aktivität im Vergleich zu Erwachsenen häufiger beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Ansonsten war das Sicherheitsprofil von Rosuvastatin bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit dem bei Erwachsenen.

Ezetimib:

Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 bis 17 Jahren)

In einer Studie mit Kindern (6 bis 10 Jahre) mit heterozygoter familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie (n = 138) wurden Erhöhungen von ALT und/oder AST (\geq dem 3-Fachen des oberen Normwertes in Folge) bei 1,1 % (1 Patient) der Patienten unter Ezetimib im Vergleich zu 0 % der Patienten in der Plazebogruppe beobachtet. Es traten keine CPK-Erhöhungen (\geq dem 10-Fachen des oberen Normwertes) auf. Es wurden keine Fälle von Myopathie berichtet.

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

Diese Studien waren nicht zum Vergleich seltener Nebenwirkungen geeignet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine veröffentlichten Daten zu einer Rosuvastatin-Überdosierung vor.

Es gibt keine spezielle Therapie im Falle einer Rosuvastatin-Überdosierung.

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

Im Fall einer Überdosierung sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Leberfunktion und CK-Spiegel sollten überwacht werden. Es ist unwahrscheinlich, dass eine Hämodialyse von Nutzen ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Ezehron Duo Tabletten

ratiopharm

Wirkmechanismus

Rosuvastatin

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

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

Ezetimib

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Rosuvastatin

Rosuvastatin senkt erhöhte LDL-Cholesterin-, Gesamtcholesterin- und Triglyzeridwerte und erhöht HDL-Cholesterin. Außerdem senkt es ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG und erhöht ApoA-I (siehe Tabelle 1). Rosuvastatin senkt auch das Verhältnis von LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C und nonHDL-C/HDL-C sowie ApoB/ApoA-I.

Tabelle 1: Ansprechen von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa und IIb) auf die Behandlung (angepasste mittlere Veränderung vom Ausgangswert in Prozent)

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

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

Ezetimib

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

Eine Reihe von präklinischen Studien wurde durchgeführt, um die Selektivität von Ezetimib für die Hemmung der Cholesterinresorption zu bestimmen. Ezetimib hemmte die Resorption von [¹⁴C]-Cholesterin ohne Wirkung auf die Resorption von Triglyzeriden, Fettsäuren, Gallensäuren, Progesteron, Ethinylestradiol oder der fettlöslichen Vitamine A und D.

Gemeinsame Gabe von Rosuvastatin und Ezetimib

Epidemiologische Studien ergaben einen direkten Zusammenhang zwischen der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität und den Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinwerten sowie einen inversen Zusammenhang mit dem HDL-Cholesterinwert.

Die Gabe von Statin/Ezetimib-Kombinationen reduziert wirksam das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Primäre Hypercholesterinämie

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

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

Im Rahmen einer 12-wöchigen randomisierten Open-Label-Studie wurde der Umfang der Senkung der LDL-Konzentration in jedem Behandlungsarm (Rosuvastatin 10 mg plus Ezetimib 10 mg, Rosuvastatin 20 mg/Ezetimib 10 mg, Simvastatin 40 mg/Ezetimib 10 mg, Simvastatin 80 mg/Ezetimib 10 mg) untersucht. Mit den niedrigdosierten Rosuvastatin-Kombinationen wurde im Vergleich zur Baseline eine Senkung um 59,7 % erreicht; dies ist ein signifikant höherer Wert als die mit den niedrigdosierten Simvastatin-Kombinationen erzielte Senkung um 55,2 % ($p < 0,05$). Bei der Behandlung mit den Kombinationen mit hoher Rosuvastatin-Dosis wurde das LDL-Cholesterin um 63,5 % gesenkt gegenüber 57,4 % mit der Kombination mit hoher Simvastatin-Dosis ($p < 0,001$).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Rosuvastatin enthält, und das Referenzarzneimittel, das Ezetimib enthält, eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von erhöhtem Cholesterin gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Rosuvastatin und Ezetimib-Therapie

Die gemeinsame Anwendung von 10 mg Rosuvastatin und 10 mg Ezetimib führte bei Patienten mit Hypercholesterinämie zu einem 1,2-fachen Anstieg der AUC für Rosuvastatin. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung in Bezug auf Nebenwirkungen zwischen Rosuvastatin und Ezetimib kann nicht ausgeschlossen werden.

Rosuvastatin

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

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

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

Elimination: Annähernd 90 % der Rosuvastatin-Dosis wird unverändert im Stuhl ausgeschieden (bestehend aus resorbiertem und nicht resorbiertem Wirkstoff). Der Rest wird über den Urin eliminiert.

Ca. 5 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 19 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit nimmt bei höheren Dosen nicht zu. Das geometrische Mittel der Plasmaclearance beträgt ca. 50 l/Stunde (Abweichungskoeffizient 21,7 %).

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

Linearität/Nicht-Linearität: Die Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin steigt proportional zur Dosierung. Die pharmakokinetischen Parameter werden durch mehrfach tägliche Einnahme nicht beeinflusst.

Spezielle Patientengruppen

Alter und Geschlecht: Alter oder Geschlecht haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rosuvastatin bei Erwachsenen. Die Darstellung bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie erscheint ähnlich oder niedriger zu sein als bei erwachsenen Patienten (siehe Kinder und Jugendliche weiter unten).

Abstammung: Pharmakokinetische Studien zeigen eine annähernd zweifache Erhöhung der durchschnittlichen AUC und C_{\max} bei Asiaten (Japaner, Chinesen, Filipinos, Vietnamesen und Koreaner) im Vergleich zu Kaukasiern. Bei Indern ergab sich eine ca. 1,3-fache Erhöhung der mittleren AUC und C_{\max} -Werte

Eine pharmakokinetische Analyse mit Hilfe des Populationsansatzes zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede bei der Pharmakokinetik zwischen Kaukasiern und schwarzen Bevölkerungsgruppen.

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

Leberfunktionsstörungen: In einer Studie mit unterschiedlichen Schweregraden von Leberfunktionsstörungen gab es keine Hinweise auf eine erhöhte Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin bei Patienten mit Child-Pugh-Scores von 7 oder darunter.

Jedoch zeigten zwei Patienten (Child-Pugh-Scores von 8 und 9) eine im Vergleich zu Patienten mit niedrigeren Child-Pugh-Scores erhöhte systemische Bioverfügbarkeit um mindestens das 2-Fache.

Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit Child-Pugh-Scores über 9.

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

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

Ezetimib

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

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

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

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

Elimination: Nach oraler Gabe einer radioaktiv markierten Dosis von 20 mg ^{14}C -Ezetimib an Patienten finden sich ca. 93 % der gesamten Radioaktivität im Plasma als Gesamt-Ezetimib. Über einen Beobachtungszeitraum von 10 Tagen wurden ca. 78 % der eingenommenen radioaktiven Dosis im Stuhl und 11 % im Urin wiedergefunden. Nach 48 Stunden war keine Radioaktivität mehr im Plasma nachweisbar.

Spezielle Patientengruppen

Alter und Geschlecht: Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) etwa doppelt so hoch wie bei jüngeren Patienten (18-45 Jahre). Die Senkung des LDL-Cholesterinwerts und das Sicherheitsprofil sind jedoch bei älteren und jüngeren mit Ezetimib behandelten Probanden vergleichbar. Deshalb ist keine Dosisanpassung für ältere Patienten erforderlich. Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei Frauen etwas höher (ca. 20 %) als bei Männern. Bei der Behandlung mit Ezetimib sind sowohl die Senkung des LDL-Cholesterinwerts als auch das Sicherheitsprofil bei Männern und Frauen vergleichbar.

Daher ist keine geschlechtsspezifische Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen: Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung (n = 8; mittlere Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min/1,73 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 zusätzlicher Patient in dieser Studie (nach Nierentransplantation unter multipler Arzneimitteltherapie, u. a. Ciclosporin) hatte eine 12-fach höhere Gesamt-Ezetimib-Exposition.

Leberfunktionsstörungen: Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leber (Child-Pugh-Score 5 oder 6) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib ca. 1,7-mal größer als jene für gesunde Probanden. In einer 14-tägigen Studie mit Mehrfachdosierungen (10 mg pro Tag) bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score 7-9) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib an Tag 1 und Tag 14 ca. 4-mal größer als die von gesunden Probanden. Für Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da die Folgen einer erhöhten Exposition mit Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score > 9) nicht bekannt sind, wird *Ezehron Duo* für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche: Die Pharmakokinetik von Ezetimib ist bei Kindern ab 6 Jahren ähnlich wie bei Erwachsenen. Pharmakokinetische Daten für Kinder unter 6 Jahren liegen nicht vor. Die klinischen Erfahrungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen beziehen sich auf Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder Sitosterolämie.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

Rosuvastatin: Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Spezifische Untersuchungen zum Einfluss auf hERG wurden nicht evaluiert. Folgende 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, in Mäusen, Ratten, in geringerem Maße mit Auswirkungen in der Gallenblase bei Hunden, nicht aber bei Affen, beobachtet. Darüber hinaus wurde bei höheren Dosierungen eine Hodentoxizität bei Affen und Hunden beobachtet. Bei Ratten zeigte sich eine Reproduktionstoxizität mit reduzierter Wurfgröße, vermindertem Wurfgewicht und einer geringeren Überlebensrate der Jungtiere. Diese Effekte wurden bei maternaltoxischen Dosen beobachtet, bei denen die systemische Exposition ein Mehrfaches über dem therapeutischen Expositionsspiegel lag.

Ezetimib: In Tierstudien zur chronischen Toxizität von Ezetimib wurden keine Zielorgane für toxische Wirkungen identifiziert. Bei Hunden war nach 4-wöchiger Behandlung mit Ezetimib ($\geq 0,03$ 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 Wirkungen beobachtet. Die Bedeutung dieser Daten für den Menschen ist nicht bekannt. Ein lithogenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung von Ezetimib kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Ezehron Duo Tabletten

ratiopharm

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Mitvertrieb
ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

Ezehron Duo 20 mg/10 mg Tabletten
99091.00.00

Ezehron Duo 10 mg/10 mg Tabletten
99090.00.00

Ezehron Duo 5 mg/10 mg Tabletten
99089.00.00

Ezehron Duo Tabletten

ратиopharm

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. März 2018

10. STAND DER INFORMATION

April 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig