# Ultrizor 20 mg/10 mg Hartkapseln

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Kapsel enthält 20 mg Rosuvastatin (als Zink) und 10 mg Ezetimib.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Hartkapseln.
***Ultrizor 10 mg/10 mg Hartkapseln:*** Unmarkierte, selbstschließende Coni-Snap-Hartgelatinekapsel der Größe 0 mit gelber Kappe und gelbem Körper, gefüllt mit zwei Tabletten. Die Kapsellänge beträgt etwa 21,7 mm (± 0,5 mm).
***Ultrizor 20 mg/10 mg Hartkapseln:*** Unmarkierte, selbstschließende Coni-Snap-Hartgelatinekapsel der Größe 0 mit karamellfarbener Kappe und gelbem Körper, gefüllt mit zwei Tabletten. Die Kapsellänge beträgt etwa 21,7 mm (± 0,5 mm).

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Ultrizor ist begleitend zu einer Diät zur Behandlung von primärer Hypercholesterolemie bei erwachsenen Patienten indiziert, die mit den individuellen Substanzen adäquat kontrolliert sind, die gleichzeitig in derselben Dosierung wie in der Fixdosiskombination, aber als getrennte Produkte, verabreicht werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

***Dosierung***
Ultrizor ist bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Hypercholesterinämie adäquat mit getrennt eingenommenen Monokomponentenpräparaten der gleichen Dosen wie der empfohlenen Kombination kontrolliert wird.
Der Patient sollte eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten und während seiner Behandlung mit Ultrizor diese Diät fortführen.
Die empfohlene Tagesdosis ist eine Kapsel der entsprechenden Wirkstärke mit oder ohne Nahrung. Ultrizor Hartkapseln sind nicht zur Initialbehandlung geeignet. Es sollte eine Initialbehandlung oder, falls nötig, eine Dosisanpassung nur mit den Monokomponenten durchgeführt werden, und nach Einstellung der geeigneten Dosen ist die Umstellung auf die Fixdosis-Kombination der entsprechenden Wirkstärke möglich.
Ultrizor 10 mg/10 mg und 20 mg/10 mg Hartkapseln sind nicht zur Behandlung von Patienten geeignet, die eine 40-mg-Dosis Rosuvastatin benötigen.
Ultrizor sollte entweder ≥2 Stunden vor oder ≥4 Stunden nach der Gabe eines Gallensäurebinders eingenommen werden.
***Kinder und Jugendliche***
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ultrizor bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.
***Anwendung bei älteren Patienten***
Eine Anfangsdosis von 5 mg Rosuvastatin wird für Patienten >70 Jahre empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Kombination ist nicht zur Initialtherapie geeignet. Es sollte die Initialbehandlung oder, falls nötig, die Dosisanpassung nur mit den Monokomponenten durchgeführt werden, und nach Einstellung der geeigneten Dosen ist die Umstellung auf die Fixdosis-Kombination der entsprechenden Wirkstärke möglich.
***Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz***
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die empfohlene Anfangsdosis ist 5 mg Rosuvastatin für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Creatinin Clearance <60 ml/min). Die Fixdosis-Kombination ist nicht zur Initialbehandlung geeignet. Bei Beginn der Behandlung oder zur Änderung der Dosis sollten Monokomponentenpräparate angewendet werden.
Die Anwendung von Rosuvastatin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist für alle Dosierungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).
***Dosierung bei Patienten mit Leberinsuffizienz***
Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (Child-Pugh Scores von 5 bis 6). Die Behandlung mit Ultrizor wird bei Patienten mit mäßiger (Child-Pugh Score 7 bis 9) oder schwerer (Child-Pugh-Wert >9) Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2.). Ultrizor ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
***Rasse***
Erhöhte systemische Exposition von Rosuvastatin wurde bei asiatischen Patienten beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die empfohlene Anfangsdosis ist 5 mg Rosuvastatin für Patienten mit asiatischer Abstammung. Die Fixdosis-Kombination ist nicht zur Initialbehandlung geeignet. Bei Beginn der Behandlung oder zur Änderung der Dosis sollten Monokomponentenpräparate angewendet werden.
***Genetische Polymorphismen***
Spezielle Arten von genetischen Polymorphismen sind bekannt, die zu einer Erhöhung der Rosuvastatin-Exposition führen können (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten, bei welchen solch ein Polymorphismus bekannt ist, wird eine Reduktion der Dosierung von Ultrizor empfohlen.

***Dosierung bei Patienten mit Prädisposition für Myopathie***
Die empfohlene Anfangsdosis ist 5 mg Rosuvastatin für Patienten mit prädisponierenden Faktoren für das Auftreten einer Myopathie (siehe Abschnitt 4.4). Die Fixdosis-Kombination ist nicht zur Initialbehandlung geeignet. Bei Beginn der Behandlung oder zur Änderung der Dosis sollten Monokomponentenpräparate angewendet werden.
***Begleittherapie***
Rosuvastatin ist ein Substrat für unterschiedliche Transportproteine (z. B. OATP1B1 und BCRP). Das Myopathie-Risiko (einschließlich Rhabdomyolyse) ist erhöht, wenn Ultrizor gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln verabreicht wird, welche die Plasmakonzentration von Rosuvastatin aufgrund von Wechselwirkungen mit diesen Transportproteinen erhöhen können (z. B. Ciclosporin und bestimmte Proteasehemmer, einschließlich Kombinationen von Ritonavir mit Atazanavir, Lopinavir und/oder Tipranavir; siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Nach Möglichkeit sollten alternative Medikamente, und, falls nötig, ein vorübergehendes Absetzen der Behandlung mit Ultrizor in Betracht gezogen werden. In Situationen, in denen die gleichzeitige Gabe dieser Arzneimittel mit Ultrizor unvermeidbar ist, sollten der Nutzen und das Risiko der gleichzeitigen Behandlung und Dosisanpassungen von Rosuvastatin sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.5).
***Art der Anwendung***
Zum Einnehmen.
Ultrizor sollte einmal täglich zur gleichen Tageszeit mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Kapsel sollte als Ganzes mit einem Glas Wasser geschluckt werden.

## 4.3 Gegenanzeigen
***Ultrizor ist kontraindiziert:***
- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe (Rosuvastatin, Ezetimib) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasen auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes (ULN).
- während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei gebärfähigen Frauen, die keine geeigneten kontrazeptiven Massnahmen verwenden.
- bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance <30 ml/min).
- bei Patienten mit Myopathie.
- bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin einnehmen. (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
***Wirkungen auf die Skelettmuskulatur***
Bei mit Rosuvastatin behandelten Patienten wurde über Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur, z.B. Myalgie, Myopathie und selten Rhabdomyolyse, bei allen Dosierungen und besonders bei Dosierungen >20 mg berichtet.
Nach Markteinführung von Ezetimib wurden Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Jedoch wurde eine Rhabdomyolyse sehr selten unter Monotherapie mit Ezetimib sowie sehr selten nach Kombination von Ezetimib mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko in Verbindung stehen, berichtet. Bei Verdacht auf eine Myopathie aufgrund muskulärer Symptomatik oder bei Diagnose einer Myopathie durch Erhöhungen der Kreatin- Phosphokinase sollten Ezetimib, jegliches Statin sowie alle anderen Arzneimittel, die bekannterweise ein Rhabdomyolyserisiko beinhalten, sofort abgesetzt werden. Alle Patienten, die eingestellt werden, sollten aufgeklärt werden, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend zu berichten (siehe Abschnitt 4.8).
***Wirkungen auf die Leber***
In kontrollierten Koadministrationsstudien bei Patienten, die Ezetimib gleichzeitig mit einem Statin erhielten, wurden aufeinanderfolgende Transaminasenerhöhungen (≥3 X des oberen Normalbereichs [ULN]) beobachtet.
Es wird empfohlen, 3 Monate nach Beginn einer Rosuvastatin-Behandlung Leberfunktionstests durchzuführen. Rosuvastatin muss abgesetzt oder die Dosis reduziert werden, wenn die Serumtransaminasen-Konzentration höher als auf das Dreifache des oberen Normalwertes ansteigt.
Bei Patienten mit sekundärer Hypercholesterinämie, die durch Hypothyreose oder nephrotisches Syndrom hervorgerufen wird, sollte die zugrunde liegende Erkrankung behandelt werden, bevor eine Therapie mit Ultrizor begonnen wird.
Aufgrund fehlender Daten zu Auswirkungen einer erhöhten Exposition mit Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberinsuffizienz wird Ultrizor für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).
***Wirkungen auf die Nieren***
Mit Teststreifen diagnostizierte Proteinurie meist tubulärer Genese wurde bei Patienten, die mit höheren Dosen Rosuvastatin, insbesondere 40 mg behandelt wurden, beobachtet, wobei diese in den meisten Fällen vorübergehend oder intermittierend war. Proteinurie hat sich nicht als Anzeichen für eine akute oder fortschreitende Erkrankung der Nieren herausgestellt (siehe Abschnitt 4.8).
***Messung der Creatinkinase***

Creatinkinase (CK) sollte nicht nach schweren körperlichen Anstrengungen gemessen werden oder wenn andere plausible Gründe für einen CK-Anstieg vorliegen, die die Interpretation des Ergebnisses verfälschen können.
Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant erhöht sind (>5xULN) liegen, sollte innerhalb von 5 bis 7 Tagen eine weitere Messung zur Bestätigung der Ergebnisse durchgeführt worden. Wenn der Wiederholungstest CK-Ausgangswerte >5xULN bestätigt, darf die Behandlung nicht begonnen werden.

***Fusidinsäure***

Ultrizor darf nicht zusammen mit systemischen Präparaten von Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach der Unterbrechung einer Behandlung mit Fusidinsäure verabreicht werden. Bei Patienten, bei denen die Anwendung von systemischer Fusidinsäure unvermeidlich ist, sollte die Statin-Behandlung während der Fusidinsäure- Behandlung vorübergehend ausgesetzt werden. Es wurde von Rhabdomyolise (einschließlich einiger fataler Fälle) bei Patienten berichtet, die Fusidinsäure in Kombination mit Statin erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5). Bei Muskelschwäche, Schmerzen oder Empfindlichkeit sollten Patienten sofort ärztlichen Rat einholen.
Die Statin-Therapie kann sieben Tage nach der Einnahme der letzten Dosis Fusidinsäure wieder eingeführt werden.
Unter außergewöhnlichen Umständen, wenn eine langwierige systemische Fusidinsäure-Therapie benötigt wird z.B. bei der Behandlung von schweren Infektionen – sollte die gleichzeitige Verabreichung von Ultrizor und Fusidinsäure nur fallweise und unter strenger ärztlicher Aufsicht in Erwägung gezogen werden.

***Vor der Behandlung***

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

- Nierenfunktionsstörung
- Hypothyreose
- erbliche Muskelstörungen in der persönlichen oder familiären Anamnese
- bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität
- Alkoholmissbrauch
- Alter >70 Jahre
- Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können (siehe Abschnitt 5.2)
- gleichzeitige Anwendung von Fibraten.

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

***Während der Behandlung***

Patienten sollten angewiesen werden, unerklärlichen Muskelschmerz, Schwäche oder Krämpfe unverzüglich zu melden, insbesondere, wenn sie mit Unwohlsein oder Fieber verbunden sind. Die CK- Spiegel sollten bei diesen Patienten gemessen werden. Die Therapie muss abgebrochen werden, wenn die CK-Spiegel deutlich erhöht (>5xULN) oder wenn die muskulären Symptome schwer sind und tägliche Beschwerden verursachen (selbst wenn die CK-Werte ≤5xULN sind). Routinemäßige Kontrolle von CK- Werten bei asymptomatischen Patienten ist nicht gerechtfertigt.
Es gab sehr seltene Berichte einer immunvermittelten nekrotisierenden Myopathie (IMNM) während oder nach einer Behandlung mit Statinen, darunter Rosuvastatin. IMNM ist klinisch gekennzeichnet durch proximale Muskelschwäche und erhöhte Serumcreatinkinase, die trotz des Absetzens der Statin- Behandlung persistieren.
In klinischen Studien bei einer geringen Anzahl an Patienten zeigte die Behandlung mit Rosuvastatin und einer zusätzlichen Therapie keine Hinweise auf eine verstärkte Wirkung auf die Skelettmuskulatur. Es wurde jedoch eine Zunahme der Inzidenz von Myositis und Myopathie bei jenen Patienten beobachtet, die HMG-CoAReduktase- Hemmer zusammen mit Fibrinsäurederivaten einschließlich Gemfibrozil, Cyclosporin, Nikotinsäure, Antimykotika, Proteasehemmern und Makrolidantibiotika erhielten.
Gemfibrozil erhöht das Risiko einer Myopathie, wenn es gemeinsam mit bestimmten HMG-CoA Reduktase-Hemmern gegeben wird. Daher wird die Kombination von Ultrizor und Gemfibrozil nicht empfohlen. Der Vorteil weiterer Veränderungen der Lipidspiegel durch gemeinsame Gabe von Ultrizor und Fibraten oder Niacin sollte sorgfältig gegen das potentielle Risiko solcher Kombinationen abgewogen werden.
Ultrizor darf nicht bei Patienten mit akuten schweren Erkrankungen, die auf eine Myopathie hinweisen, oder prädisponierend für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz als Folge einer Rhabdomyolyse sind (z. B. Sepsis, Hypotonie, größere chirurgische Eingriffe, Trauma, schwere Stoffwechsel-, endokrine- und Elektrolytstörungen; oder unkontrollierte Krampfanfälle) angewendet werden.

***Rasse***

Pharmakokinetische Studien mit Rosuvastatin zeigen eine erhöhte Exposition asiatischer Personen im Vergleich zu Kaukasiern (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

***Proteasehemmer***

Bei Probanden, die Rosuvastatin gleichzeitig mit verschiedenen Proteasehemmern in Kombination mit Ri-

tonavir erhielten, wurde eine erhöhte systemische Exposition gegenüber Rosuvastatin beobachtet. Es sollten sowohl der Nutzen der Lipidsenkung durch Anwendung von Ultrizor bei HIV-Patienten unter Proteasehemmern als auch das Potential für erhöhte Rosuvastatin-Plasmakonzentrationen berücksichtigt werden, wenn eine Rosuvastatintherapie bei mit Proteasehemmern behandelten Patienten eingeleitet und hochtitriert wird. Die gleichzeitige Anwendung mit bestimmten Proteasehemmern wird nicht empfohlen, es sei denn, die Dosis von Ultrizor wird angepasst (siehe Abschnitt 4.2 und 4.5).

***Interstitielle Lungenerkrankung***

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

***Diabetes mellitus***

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

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

***Fibrate***

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

***Antikoagulanzien***

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

***Ciclosporin:*** Siehe Abschnitt 4.3 und 4.5.

***Kinder und Jugendliche***

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

***Lebererkrankung und Alkohol***

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

***Gegenanzeigen***

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

Die gleichzeitige Gabe von Ultrizor und Ciclosporin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

In einer Studie mit acht Patienten, die nach einer Nierentransplantation mit einer Kreatinin-Clearance >50 ml/mm 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 Niereninsuffizienz, 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%ige Vergrößerung) verglichen mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin allein. Eine kontrollierte Studie zur Wirkung von gleichzeitig verabreichtem Ezetimib auf die Ciclosporin-Exposition bei nierentransplantierten Patienten wurde nicht durchgeführt.

***Nicht empfohlene Kombinationen***

***Proteasehemmer:*** Obwohl der genaue Mechanismus der Wechselwirkung unbekannt ist, kann die gleichzeitige Anwendung von Proteasehemmern die Rosuvastatin-Exposition stark erhöhen (siehe Tabelle in Abschnitt 4.5). So wurde beispielsweise in einer pharmakokinetischen Studie die gleichzeitige Gabe von 10 mg Rosuvastatin und einem Kombinationsprodukt aus zwei Proteasehemmern (300 mg Atazanavir / 100 mg Ritonavir) bei gesunden Freiwilligen mit einer ungefähr dreifachen und siebenfachen Zunahme der AUC bzw. Cmax von Rosuvastatin assoziiert. Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und einigen Proteasehemmer-Kombinationen kann nach einer sorgfältigen Abwägung der Dosisanpassungen von Rosuvastatin basierend auf der erwarteten Zunahme der Rosuvastatin-Exposition in Betracht gezogen werden (siehe

Abschnitte 4.2, 4.4 und Tabelle in Abschnitt 4.5). Die Kombination ist nicht zur Initialtherapie geeignet. Es sollte die Initialbehandlung oder, falls nötig, die Dosisanpassung nur mit den Monokomponenten durchgeführt werden, und nach Einstellung der geeigneten Dosen ist die Umstellung auf die Fixdosis-Kombination der entsprechenden Wirkstärke möglich.

***Inhibitoren der Transportproteine:*** Rosuvastatin ist ein Substrat für bestimmte Transportproteine, einschließlich des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1 und des Efflux-Transporters BCRP. Die gleichzeitige Gabe von Ultrizor und Arzneimitteln, die Hemmer dieser Transportproteine sind, kann zu erhöhten Rosuvastatin-Plasmakonzentrationen und einem erhöhten Myopathie-Risiko führen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und Tabelle in Abschnitt 4.5).

***Gemfibrozil und andere lipidsenkende Arzneimittel:***

Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Gemfibrozil führte zu einem zweifachen Anstieg der Rosuvastatin $C_{max}$ und AUC (siehe Abschnitt 4.4). Basierend auf den Daten spezifischer Wechselwirkungsstudien sind keine pharmakokinetisch relevanten Wechselwirkungen mit Fenofibrat zu erwarten, es könnte jedoch eine pharmakodynamische Wechselwirkung eintreten.

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

Bei Patienten unter Fenofibrat und Ezetimib sollte der Arzt über das mögliche Risiko einer Cholelithiasis und einer Gallenblasenerkrankung informiert sein (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Wenn bei einem Patienten unter Ezetimib und Fenofibrat ein Verdacht auf eine Cholelithiasis besteht, sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt und diese Therapie sollte abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die 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 den Cholesteringehalt 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 für Myopathie einschließlich Rhabdomyolise kann durch die gleichzeitige Verabreichung von systemischer Fusidinsäure mit Statinen erhöht werden. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung (unabhängig davon, ob sie pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beides ist) ist bislang unbekannt. Es wurde von Rhabdomyolise (einschließlich einiger fataler Fälle) bei Patienten berichtet, die diese Kombination erhielten.

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

***Andere Wechselwirkungen***

***Antazida:*** Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin zusammen mit einer Aluminium- und Magnesiumhydroxid-haltigen Antacida-Suspension führte zu einer Senkung der Rosuvastatin-Plasmaspiegel um ca. 50%. Dieser Effekt war abgeschwächt, wenn das Antacidum 2 Stunden nach Rosuvastatin verabreicht wurde. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Antazida verminderte die Resorptionsrate von Ezetimib, beeinflusste aber nicht die Bioverfügbarkeit von Ezetimib. Der verminderten Resorptionsrate wird keine klinische Bedeutung beigemessen.

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

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

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

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

In einer Studie an 12 gesunden erwachsenen Männern hatte die gleichzeitige Anwendung von Ezetimib (10 mg einmal täglich) keine signifikante Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von Warfarin und auf die Prothrombinzeit. Nach Markteinführung wurde jedoch über Erhöhungen der „International Normalized Ratio“

(INR) bei Patienten unter Therapie mit Warfarin oder Fluindion berichtet, die zusätzlich Ezetimib erhielten. Bei gleichzeitiger Gabe von Ultrizor und Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion ist die (INR) entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

***Orale Kontrazeptiva/Hormonersatztherapie (HRT):*** Die gleichzeitige Gabe von Rosuvastatin und einem oralen Kontrazeptivum führte zu einem 26%igen bzw. 34%igen Anstieg der Ethinyl-Östradiol- und Norgestrel-AUC. Dieser Konzentrationsanstieg sollte bei der Wahl der Dosis des oralen Verhütungsmittels berücksichtigt werden. Es gibt keine pharmakokinetischen Daten von Patienten, die gleichzeitig Rosuvastatin und eine Hormonersatztherapie erhalten, und daher kann ein ähnlicher Effekt nicht ausgeschlossen werden. Die Kombination wurde jedoch eingehend bei Frauen in klinischen Studien angewendet und wurde gut vertragen.

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

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

***Statine:*** Bei der gleichzeitigen Anwendung von Ezetimib mit Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Fluvastatin oder Rosuvastatin wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Interaktionen festgestellt.

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

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

| ***Dosierung des interagierenden Arzneimittels*** | ***Rosuvastatin-Dosierung*** | ***Veränderung der Rosuvastatin-AUC**** |
|---|---|---|
| Ciclosporin 75 mg BID bis 200 mg BID, 6 Monate | 10 mg OD, 10 Tage | 7,1-fach ↑ |
| Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg OD, 8 Tage | 10 mg, Einzeldosis | 3,1-fach ↑ |
| Simeprevir 150 mg OD, 7 Tage | 10 mg Einzeldosis | 2,8-fach |
| Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg BID, 17 Tage | 20 mg OD, 7 Tage | 2,1-fach ↑ |
| Clopidogrel 300 mg Belastungsdosis, 24 Stunden danach 75 mg | 20 mg, Einzeldosis | 2-fach ↑ |
| Gemfibrozil 600 mg BID, 7 Tage | 80 mg, Einzeldosis | 1,9-fach ↑ |
| Eltrombopag 75 mg OD, 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 BID, 11 Tage | 10 mg, Einzeldosis | 1,4-fach ↑ |
| Dronedaron 400 mg BID | Nicht verfügbar | 1,4-fach ↑ |
| Itraconazol 200 mg OD, 5 Tage | 10 mg, Einzeldosis | 1,4-fach ↑** |
| Fosamprenavir 700 mg/Ritonavir 100 mg BID, 8 Tage | 10 mg, Einzeldosis | ↔ |
| Aleglitazar 0,3 mg, 7 Tage | 40 mg, 7 Tage | ↔ |
| Silymarin 140 mg TID, 5 Tage | 10 mg, Einzeldosis | ↔ |
| Fenofibrat 67 mg TID, 7 Tage | 10 mg, 7 Tage | ↔ |
| Rifampin 450 mg OD, 7 Tage | 20 mg, Einzeldosis | ↔ |
| Ketoconazol 200 mg BID, 7 Tage | 80 mg, Einzeldosis | ↔ |
| Fluconazol 200 mg OD, 11 Tage | 80 mg, Einzeldosis | ↔ |

| | | |
|---|---|---|
| Erythromycin 500 mg QID, 7 Tage | 80 mg, Einzeldosis | 20% ↓ |
| Baicalin 50 mg TID, 14 Tage | 20 mg, Einzeldosis | 47% ↓ |

* Die als x-fache Veränderung angegebenen Daten stellen ein einfaches Verhältnis zwischen gleichzeitiger Gabe und Rosuvastatin allein dar. Die als % angegebenen Veränderungen stellen den Unterschied in % zu Rosuvastatin allein dar.

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

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

OD = einmal täglich; BID = zweimal täglich; TID = dreimal täglich; QID = viermal täglich

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

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Ultrizor ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten entsprechende kontrazeptive Maßnahmen anwenden.

***Schwangerschaft***

***Rosuvastatin:***

Da Cholesterin und andere Produkte der Cholesterinbiosynthese notwendig für die Entwicklung des Fötus sind, ist das potentielle Risiko aufgrund der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase größer als die Vorteile einer Behandlung während der Schwangerschaft. In Tierstudien wurde die toxische Wirkung von Ultrizor auf die Reproduktionstoxizität nur begrenzt nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Wenn eine Patientin während der Behandlung mit Ultrizor schwanger wird, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.

***Ezetimib:***

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

***Stillzeit***

***Rosuvastatin:***

Rosuvastatin wird in die Muttermilch von Ratten ausgeschieden. Es liegen keine Daten vor, ob Rosuvastatin in die menschliche Muttermilch übertritt (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 übertritt.

***Fertilität***

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

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

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

### 4.8 Nebenwirkungen

***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die mit Rosuvastatin beobachteten Nebenwirkungen sind gewöhnlich 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 täglich 10 mg Ezetimib allein, 11.308 Patienten zusammen mit einem Statin oder 185 Patienten mit Fenofibrat behandelt.

Nebenwirkungen waren normalerweise leicht ausgeprägt und von vorübergehender Natur. Die Gesamtinzidenz der Nebenwirkungen war jener unter Plazebo ähnlich; ebenso war die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen unter Ezetimib jener unter Plazebo vergleichbar.

Gemäß verfügbaren Daten haben 1200 Patienten die Kombination Rosuvastatin und Ezetimib in klinischen Studien eingenommen. Wie in der veröffentlichten Literatur berichtet, sind die häufigsten mit der Kombinationsbehandlung mit Rosuvastatin-Ezetimib in Verbindung stehenden unerwünschten Ereignisse bei hypercholesterinämischen Patienten erhöhte hepatische Transaminasen, gastrointestinale Probleme und Muskelschmerz. Dies sind bekannte Nebenwirkungen der Wirkstoffe. Allerdings kann eine pharmakodynamische Wechselwirkung hinsichtlich Nebenwirkungen zwischen Rosuvastatin und Ezetimib nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.2).

***Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen***

***Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich***

***(≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).***

| ***Systemorganklassen gemäß MedDRA*** | ***Häufig*** | ***Gelegentlich*** | ***Selten*** | ***Sehr selten*** | ***nicht bekannt*** |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*** | | | Thrombo-zytopenie[2] | | Thrombozytope-nie[5] |
| ***Erkrankungen des Immunsystems*** | | | Überempfind-lichkeits-reaktionen ein-schließlich Angioödem[2] | | Überempfindlich-keitsreaktionen (einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Anaphy-laxie und An-gioödem)[5] |
| ***Endokrine Erkrankungen*** | Diabetes mellitus[1, 2] | | | | |
| ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörun-gen*** | | Verminderter Appetit[3] | | | |
| ***Psychiatrische Er-krankungen*** | | | | | Depression[2,3] |
| ***Erkrankungen des Nervensystems*** | Kopf-schmerzen [2,4] Schwindel-gefühl[2] | Parästhesien[4] | | Polyneuro-pathie[2], Ge-dächtnisverlust[2] | periphere Neuro-pathie[2-], Schlaf-störungen (ein-schließlich Schlaf-losigkeit und Alp-träume) [2] Schwin-delgefühl[5]; Paräs-thesie[5] |
| ***Gefäßerkrankungen*** | | Flush[3]; Hypertonie[3] | | | |
| ***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*** | | Husten[3] | | | Husten[2], Dyspnoe[2,5] |
| ***Erkrankungen Des Gastro-intestinaltrakts*** | Verstopfung[2] Übelkeit[2], Abdominal-schmerzen[2,3] Durchfall[3]; Flatulenz[3] | Dyspepsie[3]; gastro-ösophageale Refluxer-krankung[3]; Übelkeit[3] Trockener Mund[4]; Gastritis[4] | Pankreatitis[2] | | Durchfall[2] Pankreatitis[5]; Verstopfung[5] |
| ***Leber- und Gallener-krankungen*** | | | erhöhte hepa-tische Trans-aminasen[2] | Gelbsucht[2], Hepatitis[2] | Hepatitis[5], Cholelithiasis[5], Cholezystitis[5] |
| ***Erkrankungen der Haut und des Unter-hautzellgewebes*** | | Pruritus[2,4], flüchtiger Haut-ausschlag[2,4], Urtikaria[2,4] | | | Stevens-Johnson-Syndrom[2], Eryth-ema multiforme[5] |
| ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen*** | Myalgie[2,4] | Arthralgie[3]; Muskelkrämp-fe[3]; Nacken-schmerzen[3], Rücken-schmerzen[4]; Muskel-schwäche[4]; Schmerzen in den Extremitä- | Myopathie (einschließlich Myositis) [2], Rhabdomyoly-se[2] | Arthralgie[2] | immunvermittelte nekrotisierende Myopathie[2], Seh-nenerkrankungen, manchmal durch Riss erschwert[2], Arthralgie[5], Myalgie[5]; Myopathie/ Rhab-domyolyse[5] (siehe |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ten[4] | | | Abschnitt 4.4) |
| ***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 Brustkorb[3], Schmerzen[3] Asthenie[4]; peripheres Ödem[4] | | | Ödem[2], Asthenie[5] |
| ***Untersuchungen*** | Erhöhungen der ALT und/oder AST[4] | Erhöhungen der ALT und/oder AST[3]; CPK-Erhöhungen im Blut[3]; Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase[3]; anomale Leberfunktionswerte[3] | | | |

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

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

3 Ezetimib in Monotherapie. Nebenwirkungen wurden bei mit Ezetimib behandelten Patienten (N=2396) und bei einer größeren Inzidenz als Placebo (N=1159) beobachtet.

4 Ezetimib bei gleichzeitiger Gabe mit einem Statin. Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die Ezetimib gemeinsam mit einem Statin einnahmen (N=11308) und bei einer größeren Inzidenz als mit allein eingenommenem Statin (N=9361).

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

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern neigt die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen dosisabhängig zu sein.

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

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

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

Ein dosisabhängiger Anstieg der CK-Spiegel wurde bei Patienten, die Rosuvastatin nahmen, beobachtet. In der Mehrheit der Fälle war dies geringfügig, asymptomatisch und vorübergehend. Wenn die CK- Spiegel erhöht sind (>5xULN), muss die Behandlung abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

***Sexuelle Dysfunktion***

Ausnahmefälle von interstitieller Lungenerkrankung, besonders bei Langzeitbehandlung (siehe Abschnitt 4.4)
Rhabdomyolyse, schwerwiegende renale Ereignisse und schwerwiegende hepatische Ereignisse (hauptsächlich erhöhte hepatische Transaminasen) werden bei Rosuvastatin-Dosen von 40 mg häufiger berichtet.

***Laborwerte***
In kontrollierten klinischen Monotherapie-Studien war die Inzidenz klinisch bedeutender Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT und/oder AST ≥ dem Dreifachen des oberen Normwertes in Folge) unter Ezetimib (0,5%) und Plazebo (0,3%) ähnlich. In Koadministrationsstudien betrug diese Inzidenz 1,3% bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit einem Statin erhielten, und 0,4% bei Patienten, die nur mit einem Statin behandelt wurden. Diese Erhöhungen waren im Allgemeinen asymptomatisch, standen nicht im Zusammenhang mit einer Cholestase und kehrten nach Absetzen der Therapie oder im Laufe der Behandlung auf den Ausgangswert zurück (siehe Abschnitt 4.4).
In klinischen Studien wurde über CPK-Erhöhungen (≥ dem 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 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 Ultrizor bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).
***Rosuvastatin:*** In einer klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen die Rosuvastatin über einen Zeitraum von 52 Wochen erhielten, wurden Creatinkinase-Erhöhungen von >10xULN und Muskelsymptome nach Leibesübungen oder gesteigerter körperlicher Aktivität häufiger beobachtet als bei Erwachsenen. Ansonsten war das Sicherheitsprofil von Rosuvastatin bei Kindern und Jugendlichen ähnlich verglichen mit Erwachsenen.
***Ezetimib:***
***Pädiatrische Patienten (6 bis 17 jahre)***
In einer Studie mit pädiatrischen Patienten (6 bis 10 Jahre) mit heterozygoter familiärer oder nicht familiärer Hypercholesterinämie (n=138) wurden Erhöhungen von ALT und/oder AST (≥ dem Dreifachen des oberen Normwertes in Folge) bei 1,1% (1 Patient) der Patienten unter Ezetimib beobachtet, im Vergleich zu 0% in der Placebogruppe. Es wurden keine Erhöhungen von CPK (≥ dem Zehnfachen des oberen Normwertes) beobachtet. Es wurden keine Fälle von Myopathie berichtet.
In einer anderen Studie mit heranwachsenden Patienten (10 bis 17 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n=248) wurden Erhöhungen von ALT und/oder AST (≥ 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 (≥ 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 zum Vergleich von seltenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht geeignet.
***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: 4- 43 (0) 50 555 36207, Website: http://www.basv.uv.at/ anzuzeigen,

### 4.9 Überdosierung
Es gibt keine Daten in der publizierten Literatur zur Rosuvastatin-Überdosierung.
Es gibt keine spezifische Behandlung für den Fall einer Überdosierung mit Rosuvastatin.
In klinischen Studien wurde die Einnahme von 50 mg Ezetimib/Tag bei 15 gesunden Probanden bis zu 14 Tage lang oder die Einnahme von 40 mg Ezetimib/Tag bei 18 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie bis zu 56 Tage lang im Allgemeinen gut vertragen. Bei Tieren wurden nach oral gegebenen Einzeldosen von 5.000 mg Ezetimib/kg an Ratten und Mäusen sowie von 3.000 mg Ezetimib/kg an Hunden keine toxischen Effekte beobachtet.
Einige Fälle von Überdosierung mit Ezetimib wurden berichtet; meistens traten keine Nebenwirkungen auf. Die berichteten Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend.
Bei Überdosierung sollten der Patient symptomatisch behandelt und erforderliche unterstützende Maßnahmen in die Wege geleitet werden. Es sollten Leberfunktionstests und CPK-Werte überprüft werden. Eine Hämodialyse ist wahrscheinlich nicht von Nutzen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; HMG-CoA- Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; ATC-code: C10BA06
***Rosuvastatin***
***Wirkmechanismus***
Rosuvastatin ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbestimmend die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym-A zu Mevalonat,

einer Vorstufe von Cholesterin. Der primäre Wirkort von Rosuvastatin ist die Leber, das Zielorgan für die Cholesterinsenkung.
Rosuvastatin erhöht die Anzahl der hepatischen LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche, wodurch es die Aufnahme und den Abbau von LDL beschleunigt, und es hemmt die Synthese von VLDL in der Leber. Dadurch wird die Gesamtzahl von VLDL- und LDL-Partikeln reduziert.

***Pharmakodynamische Wirkungen***

Rosuvastatin senkt erhöhtes LDL-Cholesterin-, Gesamtcholesterin und Triglyceride und erhöht HDLCholesterin. 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 nonHDLC/HDL-C sowie ApoB/ApoA-I.

***Ansprechen auf die Behandlung von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa und IIb)***

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

***Ezetimib***

Ezetimib gehört einer neuartigen Klasse von lipidsenkenden Stoffen an, die selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmen. Ezetimib ist nach oraler Einnahme wirksam; seine Wirkungsweise unterscheidet sich von der anderer Klassen 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 Plazebo 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 radioaktiv markiertem [$^{14}$C]-Cholesterin ohne Wirkung auf die Resorption von Triglyzeriden, 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. Eine positive Wirkung von Ezetimib auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde noch nicht nachgewiesen.

***Gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Ezetimib***

***Klinische Wirksamkeit***

Eine 6-wöchige, randomisierte, doppelblinde, klinische Parallelgruppenstudie beurteilte die Sicherheit und Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Ezetimib (10 mg) zu einer stabilen Rosuvastatin-Behandlung verglichen mit der Auftitrierung von Rosuvastatin von 5 auf 10 mg oder von 10 auf 20 mg (n=440). Die gepoolten Daten zeigten, dass die zusätzliche Gabe von Ezetimib zu stabilem Rosuvastatin 5 mg oder 10 mg das LDL-Cholesterin um 21 % reduzierte. Im Gegensatz dazu reduzierte eine Verdoppelung der Rosuvastatin-Dosis auf 10 mg oder 20 mg das LDL-Cholesterin um 5,7% (Unterschied zwischen den Gruppen von 15,2%, p <0,001). Einzeln betrachtet reduzierten Ezetimib plus Rosuvastatin 5 mg das LDL-Cholesterin mehr als Rosuvastatin 10 mg (12,3% Unterschied, p <0,001), und Ezetimib plus Rosuvastatin 10 mg reduzierten LDL-Cholesterin mehr als Rosuvastatin 20 mg (17,5% Unterschied, p <0,001).
Eine 6-wöchige, randomisierte Studie wurde konzipiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Rosuvastatin 40 mg allein oder in Kombination mit Ezetimib 10 mg bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine koronare Herzerkrankung zu untersuchen (n=469). Signifikant mehr Patienten unter Rosuvastatin/Ezetimib als unter Rosuvastatin allein erreichten ihren ATP-III-LDL-Cholesterin-Zielwert (<100 mg/dl, 94.0% vs 79.1%, p<0.001). Rosuvastatin 40 mg war wirksam bei der Verbesserung des atherogenen Lipidprofils in dieser Hochrisiko-Population.
Eine randomisierte offene, 12-wöchige Studie untersuchte das Ausmaß der LDL-Verringerung in jedem Behandlungsarm (Rosuvastatin 10 mg plus Ezetimib 10 mg, Rosuvastatin 20 mg/Ezetimib 10 mg, Simvastatin 40/Ezetimib 10 mg, Simvastatin 80/Ezetimib 10 mg). Die Verringerung von der Baseline mit den niedrig do-

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

***Kinder und Jugendliche***

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

***Kombinationsbehandlung von Rosuvastatin und Ezetimib***

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

***Rosuvastatin***

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

***Verteilung:*** Rosuvastatin wird großteils von der Leber aufgenommen, dem primären Ort der Cholesterinsynthese und LDL-C-Clearance. Das Verteilungsvolumen von Rosuvastatin beträgt ca. 1341. Ungefähr 90% von Rosuvastatin wird an Plasmaproteine, vor allem an Albumin, gebunden.

**Biotransformation:** Rosuvastatin unterliegt einem begrenzten Metabolismus (ca. 10%). In-vitro Metabolisierungsstudien mit menschlichen Leberzellen zeigen, dass Rosuvastatin ein schwaches Substrat für einen auf Cytochrom P450 basierenden Metabolismus ist. CYP2C9 war das hauptsächlich beteiligte Isoenzym, 2C19, 3A4 und 2D6 waren in geringerem Ausmaß beteiligt. Die identifizierten Hauptmetaboliten sind N-Desmethyl- und 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-Hemmeraktivität wird Rosuvastatin zugeschrieben.

***Elimination:*** Annähernd 90% der Rosuvastatin-Dosis wird unverändert im Stuhl ausgeschieden (bestehend aus resorbiertem und nicht resorbiertem aktivem Wirkstoff), und der Rest wird über den Harn eliminiert. Ca. 5% werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 19 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit nimmt bei höheren Dosen nicht zu. Die geometrische durchschnittliche Plasma-Clearance beträgt ca. 50 l/Stunde (Abweichungskoeffizient 21,7%).

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern 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 erhöht sich im Verhältnis zur Dosis. Es gibt keine Änderungen der pharmakokinetischen Parameter nach täglichen Mehrfach-Dosen.

***Spezielle Patientengruppen***

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

***Rasse:*** Pharmakokinetische Studien zeigten bei Asiaten (Japaner, Chinesen, Filipino, Vietnamesen und Koreaner) eine etwa 2-fache Erhöhung der mittleren AUC und $C_{max}$ verglichen mit Kaukasiern, Inder zeigten eine ungefähr 1,3-fache Erhöhung der mittleren AUC und $C_{max.}$

Eine pharmakokinetische Analyse zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Gruppen mit kaukasischem und schwarzem Ursprung.

***Niereninsuffizienz:*** In einer Studie mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unterschiedlichen Schweregrades hatte eine leichte bis mäßige Nierenerkrankung keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Rosuvastatin oder des N-Desmethylmetaboliten. Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung (CrCl <30ml/min) zeigten eine 3-fache Zunahme der Plasmakonzentration und eine 9- fache Erhöhung der N-Desmethylmetabolitkonzentration im Vergleich zu gesunden Probanden.

Steadystate Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin bei Patienten unter Hämodialyse waren ca. 50% höher als im Vergleich zu gesunden Probanden.

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

***Genetische Polymorphismen:*** Die Verfügbarkeit von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern wie Rosuvastatin hängt von den Transportproteinen OATP1B1 und BCRP ab. Bei Patienten mit genetischen Polymorphismen des SLCO1B1-Gens (OATP1B1) und/oder des ABCG2-Gens (BCRP) besteht das Risiko einer erhöhten Rosuvastatin-Exposition. Die individuellen Polymorphismen von SLCO1B1 c.521CC und ABCG2 c.421AA sind

mit einer höheren Rosuvastatin-Exposition (AUC) assoziiert verglichen mit den Genotypen SLCO1B1 c.521TT oder ABCG2 c.421CC. Diese spezifische Genotypisierung wurde in der klinischen Praxis nicht erwiesen, aber für Patienten, die bekanntermaßen diese Arten von Polymorphismen haben, wird eine niedrigere tägliche Dosis von Ultrizor empfohlen.

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

***Ezetimib***

***Resorption:*** Nach oraler Gabe wird Ezetimib rasch resorbiert und weitgehend zu einem pharmakologisch aktiven Phenol-Glukuronid (Ezetimib- Glukuronid) konjugiert. Die mittlere Plasmaspitzenkonzentration (Cmax) 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. Ezetimib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

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

***Biotransformation:*** Ezetimib wird vor allem im Dünndarm und der Leber über Glukuronidkonjugation (eine Phase-II-Reaktion) metabolisiert und anschließend über die Galle ausgeschieden. In allen untersuchten Spezies wurde ein minimaler oxidativer Metabolismus (eine Phase-I-Reaktion) beobachtet. Ezetimib und Ezetimib-Glukuronid sind die hauptsächlich im Plasma nachgewiesenen Substanzen, wobei Ezetimib ca. 10 bis 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.

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

***Spezielle Patientengruppen***

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

Die Plasmakonzentrationen für Gesamtezetimib sind bei Frauen etwas höher (etwa 20%) als bei Männern. Die LDL-C-Reduktion und das Sicherheitsprofil sind zwischen mit Ezetimib behandelten Männern und Frauen vergleichbar. Daher ist keine Dosisanpassung aufgrund des Geschlechts notwendig.

***Niereninsuffizienz:*** Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (n=8; mittlere Kreatinin-Clearance ≤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.

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

***Kinder und Jugendliche:*** Die Pharmakokinetik von Ezetimib ist bei Kindern im Alter von ≥6 Jahren und Erwachsenen ähnlich. Es sind keine pharmakokinetischen Daten in der pädiatrischen Population im Alter von <6 Jahren verfügbar. Zur klinischen Erfahrung bei Kindern und Jugendlichen gehören Patienten mit HoFH, HeFH oder Sitosterolämie.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Koadministrationsstudien mit Ezetimib und Statinen wurden im Wesentlichen toxische Effekte beobachtet, die für die Behandlung mit Statinen typisch sind. Manche 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).
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, chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Spezifische Tests für die Wirkungen auf hERG wurden nicht evaluiert. Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien nicht festgestellt, waren aber bei Tieren bei Expositionsspiegeln, die ähnlich den Spiegeln bei klinischer Exposition waren, zu beobachten: In Toxizitätsstudien mit Mehrfachdosen wurden histopathologische Leberveränderungen, die wahrscheinlich auf die pharmakologische Wirkung von Rosuvastatin zurückzuführen sind, bei Mäusen, Ratten, in geringerem Maße mit Wirkungen in der Gallenblase bei Hunden, nicht aber bei Affen, beobachtet. Des Weiteren wurde bei höheren Dosierungen eine Hodentoxizität bei Affen und Hunden beobachtet. Bei der Ratte zeigte sich eine Reproduktionstoxizität in Form von verminderter Geburtenanzahl, Geburtsgewicht und Überlebensrate der Nachkommen. Diese Ergebnisse wurden bei für die Muttertiere toxischen Dosen bei systemischer Exposition, die um ein Vielfaches höher als der therapeutische Expositionslevel waren, beobachtet.
***Ezetimib:*** In Tierstudien zur chronischen Toxizität von Ezetimib wurden keine Zielorgane für toxische Wirkungen identifiziert. Bei Hunden war nach 4-wöchiger Behandlung mit Ezetimib (≥0,03 mg/kg/Tag) die Cholesterinkonzentration in der Blasengalle um das 2,5- bis 3,5-fache erhöht. In einer Studie an Hunden über ein Jahr wurde bei Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag jedoch keine erhöhte Inzidenz von Cholelithiasis oder anderen hepatobiliären Effekten beobachtet. Die Bedeutung dieser Daten für den Menschen ist nicht bekannt. Ein lithogenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung von Ezetimib kann nicht ausgeschlossen werden.
Ezetimib hatte weder einen Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten, noch erwies es sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen, auch beeinflusste es nicht die prä- oder postnatale Entwicklung. Ezetimib war bei trächtigen Ratten und Kaninchen unter multiplen Dosen von 1.000 mg/kg/Tag plazentagängig. Die Koadministration von Ezetimib mit Lovastatin führte zu embryoletalen Effekten.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

***Kern***
Silifizierte mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline Cellulose (E460) und hochdiperses Siliciumdioxid (E551))
Hochdiperses Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (E572)
Povidon (E1201)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Mannitol (E421)
Natriumdodecylsulfat (E514)
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose (E463)
***Kapselhülle***
***Ultrizor 10 mg/10 mg Hartkapseln:***
***Kappe und Körper:*** Gelbes Eisenoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatine
***Ultrizor 20 mg/10 mg Hartkapseln:***
***Kappe:*** Rotes Eisenoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Gelbes Eisenoxid (E172)
Gelatine
***Körper:*** Gelbes Eisenoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatine

### 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 Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Packungen von 10, 28, 30, 56, 60, 84, 90 Hartkapseln in kaltgeformten Blistern (OPA/AL/PVC // A1).
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**

EGIS Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38.
1106 Budapest,
Ungarn

**8. Zulassungsnummer**

135782

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

19. September 2014

**10. Stand der Information**

April 2016

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.