

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rosuvastatin ratiopharm 5 mg Filmtabletten
Rosuvastatin ratiopharm 10 mg Filmtabletten
Rosuvastatin ratiopharm 20 mg Filmtabletten
Rosuvastatin ratiopharm 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Rosuvastatin ratiopharm 5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 5 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede 5 mg Filmtablette enthält 48 mg Lactose.

Rosuvastatin ratiopharm 10 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede 10 mg Filmtablette enthält 95 mg Lactose.

Rosuvastatin ratiopharm 20 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede 20 mg Filmtablette enthält 190 mg Lactose.

Rosuvastatin ratiopharm 40 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 40 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede 40 mg Filmtablette enthält 171 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Rosuvastatin ratiopharm 5 mg Filmtabletten: runde, bikonvexe, gelbe Tablette, mit der Prägung „5“ auf einer Seite, Durchmesser: 5,5 mm.

Rosuvastatin ratiopharm 10 mg Filmtabletten: runde, bikonvexe, rosafarbene Tablette mit Bruchkerbe der Prägung „10“ auf einer Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite, Durchmesser: 7 mm.

Rosuvastatin ratiopharm 20 mg Filmtabletten: runde, bikonvexe, rosafarbene Tablette mit Bruchkerbe der Prägung „20“ auf einer Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite, Durchmesser: 9 mm.

Rosuvastatin ratiopharm 40 mg Filmtabletten: ovale, bikonvexe, rosafarbene Tablette mit Bruchkerbe der Prägung „40“ auf einer Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite, Maße: 11,5 x 7 mm.

Rosuvastatin 10, 20 und 40 mg Filmtabletten:

Die Tabletten können in gleiche ~~Dosen~~Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Hypercholesterinämie

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z.B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind.

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.

Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse

Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitt 5.1), in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Der Patient ist vor Behandlungsbeginn auf eine übliche cholesterinsenkende Diät einzustellen, die während des gesamten Behandlungszeitraums fortzusetzen ist.

Die Dosierung hat individuell entsprechend dem Therapieziel und dem Ansprechen des Patienten zu erfolgen, wobei die gültigen Therapierichtlinien heranzuziehen sind.

Die Einnahme von Rosuvastatin ratiopharm Filmtabletten kann zu jeder Tageszeit mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Behandlung von Hypercholesterinämie

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg oder 10 mg Rosuvastatin einmal täglich zur Einnahme. Diese Empfehlung gilt sowohl bei Neueinstellungen von Patienten auf Statine als auch bei Patienten, die von anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern umgestellt werden.

Bei der Wahl der Anfangsdosis ist der individuelle Cholesterinwert, ein zukünftiges Herz-Kreislauf-Risiko sowie das potenzielle Nebenwirkungsrisiko zu berücksichtigen (siehe unten).

Wenn erforderlich kann eine Dosisanpassung auf die nächsthöhere Dosis nach 4 Wochen erfolgen (siehe Abschnitt 5.1). Angesichts der erhöhten Melderate von Nebenwirkungen bei einer Rosuvastatin-Dosis von 40 mg im Vergleich zu niedrigeren Dosierungen (siehe Abschnitt 4.8) ist letztlich eine Titration auf eine Maximaldosis von 40 mg Rosuvastatin pro Tag nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie sowie bei hohem kardiovaskulärem Risiko (besonders bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie) in Betracht zu ziehen, die das angestrebte Therapieziel mit 20 mg Rosuvastatin pro Tag nicht erreichen und bei denen routinemäßige Kontrollen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Überwachung durch einen Spezialisten wird zu Beginn der Anwendung der 40-mg-Dosierung von Rosuvastatin empfohlen.

Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse

In der Studie zur Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse war die angewendete Dosierung 20 mg pro Tag (siehe Abschnitt 5.1).

Pädiatrische Patientengruppen

Die Anwendung bei pädiatrischen Patienten hat ausschließlich unter Aufsicht von Spezialisten zu erfolgen.

Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren (Tanner-Stadium < II-V)

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie

Bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die übliche Anfangsdosis 5 mg täglich.

- Bei Kindern zwischen 6 und 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie liegt der übliche Dosisbereich bei 5-10 mg 1-mal täglich zur Einnahme. Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 10 mg wurden bei dieser Gruppe nicht untersucht.
- Bei Kindern zwischen 10 und 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie liegt der übliche Dosisbereich bei 5-20 mg 1-mal täglich zur Einnahme. Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 20 mg wurden bei dieser Gruppe nicht untersucht.

Wie von pädiatrischen Behandlungsempfehlungen empfohlen, hat die Titration bei pädiatrischen Patienten gemäß ihrer individuellen Reaktion und Tolerabilität zu erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Kinder und Jugendliche sind auf eine standardisierte cholesterinsenkende Diät einzustellen, bevor eine Behandlung mit Rosuvastatin begonnen werden kann. Diese Diät ist während der Behandlung mit Rosuvastatin fortzuführen.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Bei Kindern zwischen 6 und 17 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die empfohlene Maximaldosis 20 mg einmal täglich.

Die übliche Startdosis beträgt 5 bis 10 mg einmal täglich, abhängig von Alter, Gewicht und Vorbehandlung mit Statinen. Die Auftitrierung bis zu einem Maximum von 20 mg einmal täglich sollte bei pädiatrischen Patienten in Abhängigkeit von individuellem Ansprechen und Verträglichkeit erfolgen, so wie es die pädiatrischen Behandlungsempfehlungen vorgeben (siehe Abschnitt 4.4). Sowohl Kinder als auch Jugendliche sind vor Therapiebeginn mit Rosuvastatin auf eine cholesterinsenkende Standarddiät zu setzen, die auch während der Therapie fortzuführen ist. Die Erfahrung mit anderen Dosierungen als 20 mg in dieser Bevölkerungsgruppe ist eingeschränkt.

Die 40 mg Tabletten sind für eine Anwendung bei pädiatrischen Patienten nicht geeignet.

Kinder unter 6 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren wurde nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von Rosuvastatin ratiopharm 5, 10, 20, 40 mg Filtabletten bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen.

Anwendung bei älteren Patienten

Für Patienten über 70 Jahre wird eine Anfangsdosis von 5 mg Rosuvastatin pro Tag empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Es ist keine weitere Dosisanpassung in Relation zum Alter erforderlich.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) ist 5 mg Rosuvastatin pro Tag. Die 40 mg-Dosis ist bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert. Die Anwendung von Rosuvastatin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist für alle Dosierungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 5.2).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die systemische Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin ist bei Patienten mit Child-Pugh-Scores von 7 oder darunter nicht erhöht. Es wurde jedoch eine erhöhte systemische Bioverfügbarkeit bei Patienten mit Child-Pugh-Scores von 8 und 9 beobachtet (siehe Abschnitt 5.2). Bei diesen Patienten ist eine Bestimmung der Nierenfunktion in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4). Es gibt keine Erfahrung bei Patienten mit Child-Pugh-Scores über 9. Rosuvastatin ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.3).

Abstammung

Bei asiatischen Patienten wurde eine erhöhte systemische Bioverfügbarkeit beobachtet (siehe Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2). Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit asiatischer Abstammung ist 5 mg Rosuvastatin pro Tag. Die Dosis 40 mg ist bei diesen Patienten kontraindiziert.

Genetische Polymorphismen

Es sind spezifische genetische Polymorphismen bekannt, welche zu einer erhöhten Rosuvastatin-Exposition führen können (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten, bei denen solch ein spezifischer Polymorphismus bekannt ist, wird eine geringere tägliche Dosis von Rosuvastatin empfohlen.

Dosierung bei Patienten mit Prädisposition für Myopathie

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie ist 5 mg Rosuvastatin pro Tag (siehe Abschnitt 4.4).

Die 40 mg-Dosis ist bei einigen dieser Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Begleitmedikation

Rosuvastatin ist ein Substrat verschiedener Transporterproteine (z.B. OATP1B1 und BCRP). Das Risiko einer Myopathie (inklusive Rhabdomyolyse) erhöht sich, wenn Rosuvastatin zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, welche aufgrund einer Interaktion mit diesen Transporterproteinen zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Rosuvastatin führen (z.B. Cyclosporin und bestimmte Protease-Hemmer, wie die Kombinationen von Ritonavir und Atazanavir, Lopinavir und/oder Tipranavir; siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Wenn möglich, sind andere Medikamente in Betracht zu ziehen und falls notwendig, ist die Therapie mit Rosuvastatin vorübergehend zu unterbrechen. In Situationen in welchen eine Begleittherapie dieser Arzneimittel mit Rosuvastatin unvermeidbar ist, hat eine Nutzen-Risiko-Abschätzung, sowie eine Anpassung der Rosuvastatin-Dosis zu erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Rosuvastatin ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Rosuvastatin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten und dauerhaften Erhöhung der Serumtransaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serumtransaminase-Konzentration auf mehr als das 3-fache des oberen Normwertes,
- bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- bei Patienten mit Myopathie,
- bei Patienten, die gleichzeitig eine Kombination aus Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir erhalten (siehe Abschnitt 4.5)
- bei Patienten, die gleichzeitig Cyclosporin erhalten,
- während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontraceptiven Maßnahmen anwenden.

Die Dosis 40 mg ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Zu diesen Faktoren gehören:

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

- gleichzeitige Anwendung von Fibraten (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wirkungen auf die 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).

Nach der Markteinführung wurden schwerwiegende renale Nebenwirkungen für die 40 mg-Dosis häufiger gemeldet.

Eine Beurteilung der Nierenfunktion als Teil der routinemäßigen Überwachung von Patienten, die mit einer Dosis von 40 mg behandelt werden, ist in Betracht zu ziehen.

Wirkungen auf die Skelettmuskulatur

Bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, wurde bei allen Dosierungen über Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur, z. B. Myalgie, Myopathie und selten Rhabdomyolyse berichtet, insbesondere bei Dosierungen über 20 mg Rosuvastatin. Nach der Anwendung von Ezetimib in Kombination mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern wurden sehr seltene Fälle von Rhabdomyolyse beobachtet. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei der gleichzeitigen Anwendung ist daher Vorsicht geboten.

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

Creatinkinase-Bestimmung

Die Konzentration der Creatinkinase (CK) ist nicht nach schweren körperlichen Anstrengungen zu messen oder wenn andere mögliche Ursachen für einen CK-Anstieg vorliegen, die die Interpretation der Messwerte verfälschen kann. Falls die CK-Ausgangswerte zu Beginn der Behandlung wesentlich erhöht sind (um mehr als das 5-fache des oberen Normwertes), ist innerhalb von 5 bis 7 Tagen eine Messung zur Bestätigung der Ergebnisse durchzuführen. 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-Reduktase-Hemmer ist Rosuvastatin bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Myopathie/Rhabdomyolyse nur mit Vorsicht zu verschreiben. Zu diesen Faktoren gehören:

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

Bei solchen Patienten muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt werden. 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 sind bei diesen Patienten zu überwachen. Die Therapie muss abgebrochen werden, wenn die CK-Werte wesentlich erhöht sind (um mehr als das 5-fache des oberen Normwertes) oder wenn die muskulären Symptome starke und anhaltende Beschwerden verursachen (selbst wenn die CK-Werte weniger als das 5-fache oder genau das 5-fache des oberen Normwertes betragen).

Wenn die Symptome abgeklungen sind und die CK-Werte wieder im Normbereich liegen, kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit Rosuvastatin oder einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer in der niedrigsten Dosierung und mit einer engmaschigen Kontrolle in Betracht gezogen werden.

Eine routinemäßige Kontrolle der CK-Werte bei asymptomatischen Patienten ist nicht erforderlich. Es gab sehr selten Berichte von einer immunvermittelten, nekrotisierenden Myopathie (IMNM) während der Behandlung oder nach Absetzen von Statinen, inklusive Rosuvastatin. IMNM ist klinisch charakterisiert durch eine proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum Kreatin-Kinase Werte, welche auch nach Absetzen der Statin-Behandlung anhalten.

In wenigen Fällen wurde berichtet, dass Statine eine Myasthenia gravis oder eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Myasthenia gravis oder okulärer Myasthenie auslösen. (siehe Abschnitt 4.8). Rosuvastatin 5, 10, 20, 40 mg Filmtabletten sollten bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

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 Patienten beobachtet, die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer 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-Reduktase-Hemmern gegeben wird. Daher wird die Kombination von Rosuvastatin und Gemfibrozil nicht empfohlen.

Der Vorteil einer weiteren Senkung der Lipidwerte durch eine gemeinsame Anwendung von Rosuvastatin ratiopharm Filmtabletten und Fibraten oder Niacin ist sorgfältig gegen das potenzielle Risiko solcher Kombinationen abzuwägen. Die 40 mg-Dosierung ist bei gleichzeitiger Anwendung von Fibraten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8).

Fusidinsäure

Rosuvastatin darf nicht mit systemischen Formulierungen der Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach Abbruch der Behandlung mit Fusidinsäure eingenommen werden. Bei Patienten, bei denen die systemische Behandlung mit Fusidinsäure als unerlässlich erachtet wird, sollte die Behandlung mit Statinen während der gesamten Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure abgesetzt werden. Es wurde über Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten, die gleichzeitig mit Fusidinsäure und Statinen behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Patienten sollten darauf hingewiesen werden, sich sofort an einen Arzt zu wenden, sollten sie Symptome wie Muskelschwäche, -schmerz oder Schmerzempfindlichkeit der Muskeln auftreten.

Die Behandlung mit Statinen darf sieben Tagen nach der letzten Fusidinsäure-Dosis fortgesetzt werden.

In Ausnahmefällen, wenn eine längere Therapiedauer mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, z.B. bei der Behandlung von schweren Infektionen, sollte die Notwendigkeit einer gleichzeitigen Behandlung von Rosuvastatin und Fusidinsäure nur von Fall zu Fall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Erwägung gezogen werden.

Rosuvastatin ist nicht bei Patienten mit akuten schweren Erkrankungen anzuwenden, die auf eine Myopathie hinweisen 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).

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Rosuvastatin wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zum Zeitpunkt der Verordnung sollten Patienten über die Anzeichen und Symptome von schweren Hautreaktionen aufgeklärt und engmaschig überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktion hindeuten, sollte Rosuvastatin ratiopharm sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

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

Wirkungen auf die Leber

So wie andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer ist Rosuvastatin bei Patienten mit erheblichem Alkoholkonsum und/oder einer Lebererkrankung in der Anamnese mit Vorsicht anzuwenden.

Es wird empfohlen, vor sowie drei Monate nach Behandlungsbeginn mit Rosuvastatin ratiopharm Filmtabletten Leberfunktionstests durchzuführen. Rosuvastatin muss abgesetzt oder in der Dosierung reduziert werden, wenn die Serumtransaminasen-Konzentration auf mehr als das 3-fache des oberen Normwertes ansteigt. Die nach Markteinführung registrierte Meldehäufigkeit für schwerwiegende hepatische Ereignisse (hauptsächlich erhöhte Lebertransaminase-Werte) war bei Anwendung der 40 mg-Dosis erhöht.

Bei Patienten mit sekundärer Hypercholesterinämie, die durch eine Hypothyreose oder ein nephrotisches Syndrom hervorgerufen wird, ist die zugrunde liegende Erkrankung zu behandeln, bevor eine Therapie mit Rosuvastatin beginnt.

Abstammung

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

Proteasehemmer

Bei Patienten zeigte sich bei einer gleichzeitigen Einnahme von Rosuvastatin mit verschiedenen Protease-Hemmern in Kombination mit Ritonavir eine erhöhte systemische Exposition von Rosuvastatin. Hierbei ist sowohl der Nutzen durch den lipidsenkenden Effekt von Rosuvastatin bei HIV-Patienten unter Therapie mit Protease-Hemmern, als auch die Gefahr einer erhöhten Rosuvastatin Plasmakonzentration während dem Start und der Titrationsphase einer Rosuvastatin-Therapie, bei Patienten unter einer laufenden Behandlung mit Protease-Hemmern, sorgfältig abzuwägen. Die gleichzeitige Einnahme mit bestimmten Protease-Hemmern wird nicht empfohlen, außer die Dosierung von Rosuvastatin wird entsprechend angepasst (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Interstitielle Lungenerkrankung

Ausnahmefälle von interstitieller Lungenerkrankung wurden in Zusammenhang mit einigen Statinen, vor allem bei Langzeittherapie berichtet (siehe auch Abschnitt 4.8). Folgende Symptome können auf eine interstitielle Lungenerkrankung hinweisen: Dyspnoe, nicht-produktiver Husten und Verschlechterung des Allgemeinbefindens (Ermüdung, Gewichtsverlust und Fieber). Bei Verdacht auf die Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung soll die Therapie mit einem Statin abgebrochen werden.

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass die Arzneimittel aus der Klasse der Statine den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei einigen Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes Hyperglykämien verursachen, die eine Diabetesbehandlung erfordern. Die Verminderung des vaskulären Risikos durch Statine überwiegt jedoch dieses Risiko und dies ist daher kein Grund für den Abbruch einer Statin-Behandlung.

Risikopatienten (Nüchtern-Glukose von 5,6 bis 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sind entsprechend den nationalen Richtlinien sowohl klinisch als auch biochemisch zu überwachen.

In der JUPITER-Studie war die angegebene Gesamthäufigkeit von Diabetes mellitus 2,8% unter Rosuvastatin und 2,3% unter Placebo, vorwiegend bei Patienten mit Nüchtern-Glukosewerten von 5,6 bis 6,9 mmol/L.

Pädiatrische Patientengruppe

Die Beurteilung des Längenwachstums (Körpergröße), Gewichts, BMI (Body Mass Index) und sekundärer Merkmale der sexuellen Reifung anhand der Tanner-Stadien bei pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 17 Jahren, die Rosuvastatin einnehmen, beschränkt sich auf einen Zeitraum von zwei Jahren. Nach einer 2-jährigen Behandlung mit der Studienmedikation wurde kein Einfluss auf Wachstum, Gewicht, BMI oder geschlechtliche Reifung festgestellt (siehe Abschnitt 5.1).

In einer klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen, die Rosuvastatin 52 Wochen erhielten, wurde im Vergleich zu klinischen Studien mit Erwachsenen ein Anstieg des CK-Wertes um mehr als das 10-fache des oberen Normwertes und muskuläre Symptome nach sportlicher Betätigung oder anderen verstärkt körperlichen Aktivitäten häufiger beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Bestandteile

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkung von Begleitmedikation auf Rosuvastatin

Transporterprotein-Hemmer: Rosuvastatin ist ein Substrat bestimmter Transporterproteine wie dem Leber-Aufnahmetransporter OATP1B1 und dem Efflux-Transporter BCRP. Die gleichzeitige Einnahme von Rosuvastatin mit Arzneimitteln, die diese Transporter hemmen, kann zu einer erhöhten Rosuvastatin-Plasmakonzentration und einem erhöhten Myopathierisiko führen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5 Tabelle 1).

Ciclosporin: Während einer gleichzeitigen Behandlung mit Rosuvastatin und Ciclosporin waren die Rosuvastatin AUC-Werte im Durchschnitt 7-mal höher als die bei gesunden Probanden beobachteten (siehe Tabelle 1). Rosuvastatin ist bei Patienten unter einer laufenden Ciclosporinbehandlung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung hatte keinen Einfluss auf die Ciclosporin-Plasmakonzentration.

Protease-Hemmer: Die gleichzeitige Anwendung von Protease-Hemmern kann die systemische Exposition von Rosuvastatin erheblich verstärken (siehe Tabelle 1), obgleich der exakte Mechanismus der Wechselwirkung nicht bekannt ist. In einer pharmakokinetischen Studie war zum Beispiel bei gesunden Probanden die gleichzeitige Verabreichung von 10 mg Rosuvastatin und einem

Kombinationsprodukt von zwei Protease-Hemmern (300 mg Atazanavir / 100 mg Ritonavir) mit einem dreifachen und siebenfachen Anstieg der Rosuvastatin AUC bzw. von $C_{\max}$ verbunden. Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und einigen Protease-Hemmer-Kombinationen kann nach einer sorgfältigen Evaluierung und einer aufgrund des zu erwartenden Anstiegs der Rosuvastatin Exposition vorgenommenen Anpassung der Rosuvastatin-Dosis in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5 Tabelle 1).

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

Basierend auf den Daten von spezifischen Wechselwirkungsstudien sind keine pharmakokinetischen relevanten Wechselwirkungen mit Fenofibrat zu erwarten, doch könnte 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 Myopathie hervorrufen können, wenn sie allein gegeben werden. Die 40 mg Dosis ist bei gleichzeitiger Anwendung von Fibraten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Diese Patienten haben außerdem mit der 5 mg-Dosis zu beginnen.

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

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

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

Ticagrelor: Ticagrelor kann eine Niereninsuffizienz verursachen und die renale Ausscheidung von Rosuvastatin beeinflussen, was das Risiko einer Rosuvastatin-Akkumulation erhöht. In einigen Fällen führte die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Rosuvastatin zu einer Abnahme der Nierenfunktion, einem erhöhten CPK-Spiegel und einer Rhabdomyolyse.

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 ist keine aus dem Cytochrom P450 Metabolismus resultierende Arzneimittelinteraktion zu erwarten. 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.

Wechselwirkungen, welche eine Rosuvastatin-Dosisanpassung notwendig machen (siehe auch Tabelle 1): Falls eine gleichzeitige Verabreichung von Rosuvastatin mit anderen Arzneimitteln, welche die Exposition von Rosuvastatin erhöht, notwendig ist, ist die Rosuvastatin-Dosis entsprechend anzupassen. Bei einem zu erwartenden Anstieg der Exposition (AUC) auf das ca. 2-fache oder höher, ist mit einer Initialdosis von 5 mg einmal täglich zu beginnen. Die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin ist so anzupassen, dass die zu erwartende Rosuvastatin-Exposition jene einer täglichen Einnahme von 40 mg Rosuvastatin ohne Interaktionen nicht überschreitet, zum

Beispiel eine 20 mg Dosis Rosuvastatin mit Gemfibrozil (1,9-facher Anstieg) und 10 mg Rosuvastatin in Kombination mit Ritonavir/Atazanavir (3,1-facher Anstieg).

Wenn beobachtet wird, dass ein Arzneimittel die Rosuvastatin AUC um weniger als das Zweifache erhöht, muss die Anfangsdosis nicht verringert werden, aber bei einer Erhöhung der Rosuvastatin-Dosis über 20 mg ist Vorsicht geboten.

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

2-facher oder mehr als 2-facher Anstieg der AUC von Rosuvastatin		
Dosis der die Interaktion verursachenden Begleitmedikation	Rosuvastatin Dosierungsschema	Veränderung der Rosuvastatin AUC*
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) einmal täglich für 15 Tage	10 mg, Einzeldosis	7,4-fach ↑
Ciclosporin 75 mg BID bis 200 mg BID, 6 Monate	10 mg OD, 10 Tage	7,1-fach ↑
Darolutamid 600 mg zweimal täglich, 5 Tage	5 mg, Einzeldosis	5,2-fach ↑
Regorafenib 160 mg einmal täglich, 14 Tage	5 mg, Einzeldosis	3,8-fach ↑
Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg OD, 8 Tage	10 mg, Einzeldosis	3,1-fach ↑
Velpatasvir 100 mg einmal täglich	10 mg, Einzeldosis	2,7-fach ↑
Ombitasvir 25 mg / Paritaprevir 150 mg / Ritonavir 100 mg einmal täglich / Dasabuvir 400 mg zweimal täglich, 14 Tage	5 mg, Einzeldosis	2,6-fach ↑
Teriflunomid	Nicht verfügbar	2,5-fach ↑
Grazoprevir 200 mg / Elbasvir 50 mg einmal täglich, 11 Tage	10 mg, Einzeldosis	2,3-fach ↑
Glecaprevir 400 mg / Pibrentasvir 120 mg einmal täglich, 7 Tage	5 mg einmal täglich, 7 Tage	2,2-fach ↑
Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg BID, 17 Tage	20 mg OD, 7 Tage	2,1-fach ↑
Capmatinib 400mg BID	10 mg, Einzeldosis	2,1-fach ↑
Clopidogrel 300 mg Initialdosis, gefolgt von 75 mg nach 24 Stunden	20 mg, Einzeldosis	2-fach ↑
Fostamatinib 100 mg zweimal täglich	20 mg, Einzeldosis	2,0-fach ↑
Febuxostat 120 mg OD	10 mg, Einzeldosis	1,9-fach ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	1,9-fach ↑
Weniger als 2-facher Anstieg der AUC von Rosuvastatin		

2-facher oder mehr als 2-facher Anstieg der AUC von Rosuvastatin		
Dosis der die Interaktion verursachenden Begleitmedikation	Rosuvastatin Dosierungsschema	Veränderung der Rosuvastatin AUC*
Dosis der, die Interaktion verursachenden Begleitmedikation	Rosuvastatin Dosierungsschema	Veränderung der Rosuvastatin AUC*
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 ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 Tage	10 mg, OD, 14 Tage	1,2-fach ↑**
Abnahme der AUC von Rosuvastatin		
Dosis der, die Interaktion verursachenden Begleitmedikation	Rosuvastatin Dosierungsschema	Veränderung der Rosuvastatin AUC*
Erythromycin 500 mg QID, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 Tage	20 mg, Einzeldosis	47% ↓
* Die mit x-fach angegebenen Daten repräsentieren ein einfaches Verhältnis zwischen der Kombination mit der Begleitmedikation und der alleinigen Rosuvastatin-Einnahme. Daten, die als % angegeben sind, repräsentieren den %-mäßigen Unterschied im Vergleich zur alleinigen Rosuvastatin Einnahme. Anstieg wird als "↑" dargestellt, keine Veränderung als "↔", Abnahme als "↓". **Es wurden mehrere Interaktionsstudien mit unterschiedlichen Rosuvastatindosierungen durchgeführt, die Tabelle zeigt das Verhältnis mit der höchsten Signifikanz AUC = Bereich unter der Kurve; OD = einmal täglich; BID = zweimal täglich; TID = dreimal täglich; QID = viermal täglich		

Die folgenden Arzneimittel/Kombinationen hatten bei gleichzeitiger Verabreichung keine klinisch signifikante Wirkung auf das AUC-Verhältnis von Rosuvastatin:

Aleglitazar 0,3 mg, 7 Tage; Fenofibrat 67 mg TID, 7 Tage; Fluconazol 200 mg OD, 11 Tage; Fosamprenavir 700 mg/Ritonavir 100 mg BID, 8 Tage; Ketoconazol 200 mg BID, 7 Tage; Rifampin 450 mg OD, 7 Tage; Silymarin 140 mg 5 TID, 5Tage.

Wirkungen von Rosuvastatin auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

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.

Orale Kontrazeptiva/Hormonersatztherapie (HRT): Die gleichzeitige Gabe von Rosuvastatin und einem oralen Kontrazeptivum führte zu einem 26%igen bzw. 34%igen Anstieg der Ethinylestradiol- und Norgestrel-AUC. Diese erhöhten Plasmaspiegel sind bei der Wahl der Dosis von oralen Verhütungsmitteln zu berücksichtigen. 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 ausgiebig an Frauen in klinischen Studien angewendet und wurde gut vertragen.

Andere Arzneimittel:

Digoxin: Basierend auf Daten spezifischer Wechselwirkungsstudien sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Digoxin zu erwarten.

Fusidinsäure: Wechselwirkungsstudien mit Rosuvastatin und Fusidinsäure wurden nicht durchgeführt. Das Risiko einer Myopathie, inklusive Rhabdomyolyse, kann bei gleichzeitiger Anwendung von systemischer Fusidinsäure mit Statinen erhöht sein. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt oder beides) ist noch nicht bekannt. Es wurde über Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle), bei Patienten, die diese Kombination erhielten, berichtet.

Falls eine Behandlung mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, sollte die Behandlung mit Rosuvastatin ratiopharm während der gesamten Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure, abgesetzt werden. **Siehe auch Abschnitt 4.4**

Kinder und Jugendliche: Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Das Ausmaß von Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ist nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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 Rosuvastatin ratiopharm Filmtabletten schwanger wird, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.

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

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

Es wurden keine Studien durchgeführt, um den Einfluss von Rosuvastatin ratiopharm Filmtabletten auf die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen zu untersuchen. Es ist jedoch aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften unwahrscheinlich, dass Rosuvastatin diese Fähigkeit beeinflusst. Wenn man aktiv am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient, ist in Betracht zu ziehen, dass während der Behandlung Schwindel auftreten kann.

4.8 Nebenwirkungen

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.

Tabellarisch gelistete Nebenwirkungen

Basierend auf Daten aus klinischen Studien und umfassenden Post-Marketing-Erfahrungen repräsentiert die folgende Tabelle das Nebenwirkungsprofil von Rosuvastatin. Die unten angeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen (SOC) gelistet.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist wie folgt definiert:

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Nebenwirkungen basierend auf Daten von klinischen Studien und Post-Marketing-Erfahrung

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			Thrombozytopenie		
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem		
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>					Depression
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen Schwindelgefühl			Polyneuropathie Gedächtnisverlust	Periphere Neuropathie Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und Alpträume) Myasthenia gravis
<i>Augenerkrankungen</i>					Okuläre Myasthenie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>					Husten Dyspnoe
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Verstopfung Übelkeit Bauchschmerzen		Pankreatitis		Diarrhoe
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			Anstieg der Lebertransaminasen	Ikterus Hepatitis	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Pruritus Rash Urtikaria			Stevens-Johnson-Syndrom Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	Myalgie		Myopathie (einschließlich Myositis) Rhabdomyolyse, Lupus-ähnliches Syndrom, Muskelriss	Arthralgie	Sehnenscheiden- erkrankungen, manchmal mit Komplikationen Ruptur Immunvermittelte medierte nekrotisierende Myopathie
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>				Hämaturie	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				Gynäkomastie	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Asthenie				Ödeme
¹ Die Häufigkeit hängt vom Vorhandensein oder Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol/L, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, erhöhten Triglyzeriden, Hypertonieanamnese) ab.					

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern tendiert die Häufigkeit der Nebenwirkungen dazu, dosisabhängig zu sein.

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 liefert 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

Für alle Dosierungen von Rosuvastatin, insbesondere bei Dosierungen von mehr als 20 mg, 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), ist die Behandlung abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungen auf die Leber

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern 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.

Folgende Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit einigen Statinen berichtet:

- Sexuelle Dysfunktion
- Fälle von interstitieller Pneumopathie, vor allem unter Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.4).
- Sehenerkrankungen, manchmal durch Ruptur kompliziert

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

Pädiatrische Patientengruppe:

In einer klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen die Rosuvastatin über einen Zeitraum von 52 Wochen erhielten, wurden Creatinin Kinase Erhöhungen >10xULN und Muskelsymptome nach Leibesübungen oder gesteigerter körperlicher Aktivität häufiger beobachtet als in klinischen Studien mit Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4). Ansonsten war das Sicherheitsprofil von Rosuvastatin bei Kindern und Jugendlichen ähnlich verglichen mit Erwachsenen.

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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezielle Therapie einer Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient symptomatisch zu behandeln und es sind, falls erforderlich, unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Es sind Leberfunktionstests durchzuführen und die CK-Werte sind zu überwachen. Es ist unwahrscheinlich, dass eine Hämodialyse von Nutzen ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktase-Hemmer

ATC-Code: C10A A07

Wirkungsmechanismus

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

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

Pharmakodynamische Effekte

Rosuvastatin senkt erhöhte LDL-Cholesterin-, Gesamtcholesterin- und Triglyceridwerte und erhöht das HDL-Cholesterin. Außerdem senkt es die Plasmawerte von ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG und erhöht den von ApoA-I (siehe Tabelle 3). Rosuvastatin senkt auch das Verhältnis von LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C und nonHDL-C/HDL-C sowie von ApoB/ApoA-I.

Tabelle 3: 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	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

In einer groß angelegten Studie an Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie erhielten 435 Patienten Rosuvastatin in Dosierungen von 20 mg bis 80 mg nach einem forcierten Titrationsdesign. Alle Dosen zeigten eine günstige Wirkung auf die Lipidparameter und die Therapieziele wurden erreicht. Nach einer Titration auf eine tägliche Dosis von 40 mg (12-wöchige Behandlung) war der LDL-C-Spiegel um 53 % reduziert. 33 % der Patienten erreichten die EAS-Richtwerte für LDL-C-Spiegel (< 3 mmol/l).

In einer offenen Studie nach dem forcierten Titrationsdesign wurde bei 42 Patienten (einschließlich 8 pädiatrischer Patienten) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie das Ansprechen auf Dosen von 20 bis 40 mg Rosuvastatin untersucht. In dieser Patientengruppe betrug die durchschnittliche LDL-C-Reduktion 22 %.

In klinischen Studien mit einer limitierten Anzahl von Patienten zeigten sich additive Effekte für Rosuvastatin und Fenofibrat hinsichtlich der Senkung der Triglycerid-Serumkonzentration sowie für Rosuvastatin und Niacin hinsichtlich des Anstiegs der HDL-C-Serumkonzentration (siehe Abschnitt 4.4).

In einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie (METEOR) wurden 984 Patienten im Alter zwischen 45 und 70 Jahren mit einem geringen Risiko für eine koronare Herzkrankheit (definiert als Framingham-Risiko < 10 % über 10 Jahre) mit einem durchschnittlichen

LDL-C Wert von 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), aber subklinischer Atherosklerose (durch die Messung der Intima-Media-Dicke an der Carotis ermittelt) randomisiert. Die Patienten erhielten zwei Jahre lang einmal täglich entweder 40 mg Rosuvastatin oder Placebo. Rosuvastatin verlangsamte im Vergleich zu Placebo den Zuwachs der maximalen Intima-Media-Dicke (CIMT) an 12 Messpunkten der Karotiden um - 0,0145 mm/Jahr [95 % Konfidenzintervall -0,0196, - 0,0093, $p < 0,0001$]. Die Abnahme im Vergleich zum Ausgangswert betrug mit Rosuvastatin - 0,0014 mm/Jahr (- 0,12 % / Jahr [nicht signifikant]), im Vergleich dazu wurde unter Placebo eine Zunahme um + 0,0131 mm/Jahr (1,12 % / Jahr ($p < 0,0001$)) registriert. Es wurde jedoch noch kein direkter Zusammenhang zwischen der CIMT-Reduktion und einer Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen. Die Population der METEOR-Studie hatte ein geringes Risiko für eine koronare Herzerkrankung und repräsentiert daher nicht die Zielgruppe von Rosuvastatin in der Dosierung 40 mg. Die Dosis 40 mg ist lediglich Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und mit hohem kardiovaskulärem Risiko zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2).

In der JUPITER-Studie (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) wurde die Wirkung von Rosuvastatin auf das Auftreten von größeren atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen bei 17802 Männern (≥ 50 Jahre) und Frauen (≥ 60 Jahre) untersucht.

Die Studienteilnehmer erhielten nach dem Zufallsprinzip Placebo ($n = 8901$) oder 20 mg Rosuvastatin einmal täglich ($n = 8901$) und wurden für eine Dauer von 2 Jahren beobachtet.

Die LDL-C-Konzentration wurde in der Rosuvastatin-Gruppe im Vergleich zu der Placebo-Gruppe um 45 % ($p < 0,001$) gesenkt.

Eine Post-hoc-Analyse einer Untergruppe von Hochrisiko-Patienten mit einer Ausgangs-Risikoberechnung nach Framingham von > 20 % (1558 Patienten) ergab eine signifikante Verminderung des kombinierten Endpunkts von kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt ($p < 0,028$) bei der Behandlung mit Rosuvastatin verglichen mit Placebo. Die absolute Verminderung des Risikos bei der Ereignisrate pro 1000 Patientenjahren war 8,8. Die Gesamtsterblichkeit ($p = 0,193$) war in dieser Hochrisiko-Gruppe unverändert. Eine Post-hoc-Analyse einer Untergruppe von Hochrisiko-Patienten (9302 Patienten insgesamt) mit einem Anfangsrisiko von > 5 % (extrapoliert, um Patienten über 65 Jahre zu erfassen) ergab eine signifikante Verminderung des kombinierten Endpunkts von kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt ($p = 0,0003$) bei der Behandlung mit Rosuvastatin verglichen mit Placebo. Die absolute Verminderung des Risikos bei der Ereignisrate war 5,1 pro 1000 Patientenjahren. Die Gesamtsterblichkeit war in dieser Hochrisiko-Gruppe unverändert ($p = 0,076$).

In der JUPITER-Studie brachen 6,6 % der mit Rosuvastatin und 6,2 % der mit Placebo behandelten Patienten die Einnahme des Studienmedikamentes aufgrund einer Nebenwirkung ab. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Behandlungsabbruch führten, waren: Myalgien (0,3 % Rosuvastatin, 0,2 % Placebo), abdominale Schmerzen (0,03 % Rosuvastatin, 0,02 % Placebo) und Ausschlag (0,02 % Rosuvastatin, 0,03 % Placebo). Die häufigsten Nebenwirkungen deren Rate größer oder gleich Placebo war, waren Harnwegsinfektionen (8,7 % Rosuvastatin, 8,6 % Placebo), Nasen-Rachen-Entzündung (7,6 % Rosuvastatin, 7,2 % Placebo), Rückenschmerzen (7,6 % Rosuvastatin, 6,9 % Placebo) und Myalgien (7,6 % Rosuvastatin, 6,6 % Placebo).

Pädiatrische Patientengruppen

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Multi-Center-Studie über 12 Wochen ($n=176$, 97 männlich und 79 weiblich), gefolgt von einer 40-wöchigen ($n=173$, 96 männlich und 77 weiblich), offenen Rosuvastatin-Dosis-Titrationsphase, erhielten Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren (Tanner-Stadium II-V, Mädchen frühestens ein Jahr nach ihrer ersten Menstruation) 5, 10 oder 20 mg Rosuvastatin bzw. Placebo täglich über einen Zeitraum von 12 Wochen. Anschließend erhielten alle Patienten für 40 Wochen

täglich Rosuvastatin. Zu Studienbeginn waren ungefähr 30 % der Patienten 10 bis 13 Jahre alt, und ungefähr 17 %, 18 %, 40 % und 25 % waren in Tanner-Stadium II, III, IV bzw. V.

Rosuvastatin senkte das LDL-C um 38,3 % (bei 5 mg), 44,6 % (bei 10 mg) und 50 % (bei 20 mg) verglichen mit 0,7 % unter Placebo.

Am Ende der 40-wöchigen, offenen Titration bis zur Zieldosis, d. h. bis zu einer Maximaldosis von 20 mg einmal täglich, hatten 70 von 173 Patienten (40,5 %) das Ziel von weniger als 2,8 mmol/l LDL-C erreicht.

Nach einer 52-wöchigen Behandlung mit der Studienmedikation zeigte sich kein Einfluss auf Wachstum, Körpergewicht, BMI oder sexuelle Reifung (siehe Abschnitt 4.4). Diese Studie (n=176) wurde nicht auf den Vergleich seltener unerwünschter Arzneimittelereignisse ausgelegt.

Rosuvastatin wurde auch in einer 2-jährigen, offenen Studie mit Titration bis zur Zieldosis an 198 Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 6 bis 17 Jahren (88 männlich und 110 weiblich, Tanner-Stadium < II-V) untersucht. Die Anfangsdosis für alle Patienten betrug 5 mg Rosuvastatin 1-mal täglich. Patienten im Alter von 6 bis 9 Jahren (n=64) konnten auf eine Maximaldosis von 10 mg 1-mal täglich titriert werden und Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren (n=134) auf eine Maximaldosis von 20 mg 1-mal täglich.

Gemessen am Ausgangswert betrug nach 24 Behandlungsmonaten mit Rosuvastatin die mittlere prozentuale LS-Reduktion des LDL-C -43 % (Ausgangswert: 236 mg/dl, Monat 24: 133 mg/dl). Für die jeweiligen Altersgruppen betrugen die mittleren prozentualen LS-Reduktionen des LDL-C gemessen am Ausgangswert -43 % (Ausgangswert: 234 mg/dl, Monat 24: 124 mg/dl), -45 % (Ausgangswert: 234 mg/dl, Monat 24: 124 mg/dl) und -35 % (Ausgangswert: 241 mg/dl, Monat 24: 153 mg/dl) in den Altersgruppen 6 bis < 10, 10 bis < 14 bzw. 14 bis < 18.

Rosuvastatin 5 mg, 10 mg und 20 mg erreichte darüber hinaus statistisch signifikante mittlere Veränderungen zum Ausgangswert in Bezug auf die folgenden sekundären Lipid- und Lipoprotein-Variablen: HDL-C, TC, nonHDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Diese Veränderungen gingen jeweils in Richtung verbessertes Lipid-Ansprechen und wurden über 2 Jahre beibehalten.

Nach 24 Behandlungsmonaten wurde kein Einfluss auf Größe, Gewicht, BMI oder sexuelle Reifung festgestellt (siehe Abschnitt 4.4).

Rosuvastatin wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten, cross-over Multi-Center Studie mit 20 mg einmal täglich gegen Placebo bei 14 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht. Die Studie umfasste eine 4-wöchige diätische lead-in Phase während der die Patienten mit Rosuvastatin 10 mg behandelt wurden, eine cross-over Phase die eine 6-wöchige Behandlungsperiode mit Rosuvastatin 20 mg umfasste, welcher eine 6-wöchige Placebo Behandlung voranging oder die von einer solchen gefolgt wurde, sowie eine 12-wöchige Erhaltungsphase während derer alle Patienten mit Rosuvastatin 20 mg behandelt wurden. Bei Patienten die bei Eintritt in die Studie eine Ezetimib oder Apherese Therapie erhielten, wurde diese während der gesamten Studiendauer beibehalten. Eine statistisch signifikante ($p=0,005$) und klinisch relevante Reduktion in LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dl oder 2,2 mmol/l) wurde nach 6 Behandlungswochen mit Rosuvastatin 20 mg versus Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beobachtet.

Statistisch signifikante Reduktionen in Total-C (20,1%, $p=0,003$), non HDL-C (22,9%, $p=0,003$) und ApoB (17,1%, $p=0,024$) wurden nach 6 Behandlungswochen mit Rosuvastatin 20 mg versus Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beobachtet. Reduktionen wurden auch in TG, LDL-C/HDL-C, Total-C/HDL-C, non HDL-C/HDL-C und ApoB/ApoA-1 nach 6 Behandlungswochen mit Rosuvastatin 20 mg versus Placebo bei Kindern und

Jugendlichen gesehen. Die Verminderung in LDL-C nach 6 Behandlungswochen mit Rosuvastatin 20 mg im Anschluss an 6 Behandlungswochen mit Placebo wurde über 12 Wochen Dauertherapie bei Kindern und Jugendlichen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beibehalten.

Nach 6-wöchiger Behandlung mit 40mg nach der Titration zeigte ein Patient eine weitere Abnahme des LDL-C (8,0%), Total-C (6,7%) und NonHDL-C (7,4%).

Während einer erweiterten Open-Label-Behandlung bei 9 dieser Patienten mit 20mg Rosuvastatin für bis zu 90 Wochen verblieb die LDL-C Reduktion im Bereich von -12,1% bis -21,3%.

Bei den 7 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 8 bis 17 Jahren) aus der offenen Studie mit forciertem Titrationsdesign mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (siehe oben), deren Daten auswertbar waren, stimmte die prozentuelle Reduktion in LDL-C (21,0 %), Total-C (19,2 %) und non HDL-C (21,0 %) von der Baseline nach 6 Wochen Behandlung mit Rosuvastatin 20 mg mit der prozentuellen Reduktion in der oben erwähnten Studie bei Kindern und Jugendlichen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie überein.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rosuvastatin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, primär kombinierter (gemischter) Dyslipidämie und zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Maximale Rosuvastatin-Plasmaspiegel werden ungefähr fünf 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 der LDL-C-Clearance. Das Verteilungsvolumen von Rosuvastatin beträgt ca. 134 l. Ungefähr 90 % der verabreichten Menge von Rosuvastatin werden an Plasmaproteine, vor allem an Albumin, gebunden.

Biotransformation

Rosuvastatin unterliegt einem begrenzten Metabolismus (ca. 10 %). *In-vitro*-Metabolisierungsstudien mit menschlichen Leberzellen zeigen, dass Rosuvastatin ein schwaches Substrat für einen auf dem Cytochrom-P-450-System basierenden Metabolismus ist. CYP2C9 war das hauptsächlich beteiligte Isoenzym, CYP2C19, -3A4 und -2D6 waren in geringerem Ausmaß beteiligt. Die identifizierten Hauptmetaboliten sind N-Desmethyl- und 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 werden Rosuvastatin zugeschrieben.

Elimination

Annähernd 90 % der Rosuvastatin-Dosis werden unverändert im Stuhl ausgeschieden (bestehend aus resorbiertem und nichtresorbiertem Wirkstoff). 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 Dosierungen nicht zu. Das geometrische Mittel der Plasmaclearance 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 Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin steigt proportional zur Dosierung. Die pharmakokinetischen Parameter werden durch mehrfache tägliche Einnahme nicht beeinflusst.

Spezielle Patientengruppen

Alter und Geschlecht

Es gab keine klinisch relevante Wirkung des Alters oder Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Rosuvastatin bei Erwachsenen. Die Exposition von Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter, familiärer Hypercholesterinämie scheint ähnlich oder niedriger als bei erwachsenen Patienten mit Dyslipidämie zu sein. (siehe "Pädiatrische Patientengruppen" unten).

Abstammung

Pharmakokinetische Studien zeigen eine annähernd zweifache Erhöhung der durchschnittlichen AUC- und $C_{\max}$ -Werte bei Asiaten (Japanern, Chinesen, Filipinos, Vietnamesen, Koreanern) im Vergleich zu Kaukasiern. Bei Indern ergab sich eine ungefähr 1,3-fache Erhöhung der mittleren AUC- und $C_{\max}$ -Werte. Eine pharmakokinetische Analyse 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 von eingeschränkter Nierenfunktion hatte eine leichte bis mittelschwere Nierenerkrankung keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Rosuvastatin oder des N-Desmethylmetaboliten. Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) zeigten im Vergleich zu gesunden Probanden eine 3-fache Zunahme der Plasmakonzentration und eine 9-fache Erhöhung der Konzentration des N-Desmethylmetaboliten. Die Steady-state Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin bei Patienten unter Hämodialyse waren ca. 50 % höher als bei gesunden Probanden.

Leberfunktionsstörungen

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

Genetischer Polymorphismus:

Die Verfügbarkeit von HMG-CoA Reduktase-Hemmern, wie Rosuvastatin, hängt von den Transporterproteinen OATP1B1 und BCRP ab. Bei Patienten mit einem SLCO1B1 (OATP1B1) und/oder ABCG2 (BCRP)-Polymorphismus besteht das Risiko einer erhöhten Rosuvastatin Exposition. Die Polymorphismen SLCO1B1 c.521CC und ABCG2 c.421AA sind im Vergleich zu den SLCO1B1 c.521TT bzw. ABCG2 c. 421CC-Genotypen mit einer erhöhten Rosuvastatin Exposition (AUC) assoziiert. Diese spezifischen Genotypen werden in der klinischen Praxis nicht festgestellt, aber bei Patienten bei denen diese Polymorphismen bekannt sind, wird eine geringere tägliche Dosis von Rosuvastatin empfohlen.

Pädiatrische Patientengruppe

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine spezifischen Tests bezüglich der Auswirkung auf die hERG-Kaliumkanäle evaluiert. Die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden zwar nicht in klinischen Studien, jedoch bei Tieren, die einer Studien-adäquaten - und somit für den klinischen Gebrauch möglicherweise relevanten - Dosis ausgesetzt waren, beobachtet: In Toxizitätsstudien mit wiederkehrender Dosierung wurden vermutlich durch die pharmakologische Wirkung von Rosuvastatin bedingte histopathologische Veränderungen in der Leber von Mäusen und Ratten bzw. in einem geringeren Ausmaß mit Auswirkungen auf die Gallenblase von Hunden beobachtet. Es wurden keine ähnlich gearteten Veränderungen bei Affen festgestellt. Des Weiteren wurde eine toxische Reaktion in den Hoden von Affen, und bei einer höheren Dosierung in jenen von Hunden beobachtet. Bei Ratten wurde eine Reproduktionstoxizität nach einer Gabe an die Muttertiere von toxischen Dosen, deren systemische Exposition um ein Vielfaches höher als der therapeutische Expositionslevel waren, beobachtet. Die Auswirkungen waren eine Reduktion von Gewicht und Anzahl der geborenen bzw. überlebenden Jungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Crospovidon (Typ B)
Hydroxypropylcellulose
Natriumhydrogencarbonat
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Lactose-Monohydrat
Hypromellose 6 Cp
Titandioxid (E 171)
Triacetin
Eisenoxid, gelb (E 172) (*Rosuvastatin ratiopharm 5 mg Filmtabletten*)
Eisenoxid, rot (E 172) (*Rosuvastatin ratiopharm 10 mg, 20 mg, 40 mg Filmtabletten*)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackungen:

Rosuvastatin ratiopharm 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg Filmtabletten
3 Jahre

HDPE-Flaschen:

Rosuvastatin ratiopharm 5 mg, 10 mg, 20 mg Filmtabletten
3 Jahre

Rosuvastatin ratiopharm 40 mg Filmtabletten

HDPE-Flasche mit PP-Schraubdeckel, die Silicagel-Trocknungsmittel:

3 Jahre

HDPE-Flasche mit PP-Schraubdeckel/kindersicherem PP-Schraubdeckel und separatem Behälter, der Silicagel-Trocknungsmittel:

2 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch der Flasche: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackungen:

Nicht über 30 °C lagern.

HDPE-Flasche:

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC-Aluminium oder PVC-PVDC/Aluminium-Blister:

7,14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98,100 Filmdabletten

HDPE-Flasche mit PP-Schraubdeckel, die Silicagel-Trocknungsmittel enthält:

28, 30,100 Filmdabletten

HDPE-Flasche mit PP-Schraubdeckel/kindersicherem PP-Schraubdeckel und separatem Behälter, der Silicagel-Trocknungsmittel enthält: 28, 30, 100 Filmdabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Niederlande

Tel.Nr.: +43/1/97007-0

Fax-Nr.: +43/1/97007-66

e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Rosuvastatin ratiopharm 5 mg Filmdabletten: 1-30814

Rosuvastatin ratiopharm 10 mg Filmdabletten: 1-30815

Rosuvastatin ratiopharm 20 mg Filmdabletten: 1-30816

Rosuvastatin ratiopharm 40 mg Filmdabletten: 1-30817

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Oktober 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 2. Juli 2015

10. STAND DER INFORMATION

| ~~0506~~.2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.