

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rosuvastatin G.L. 5 mg-Filmtabletten  
Rosuvastatin G.L. 10 mg-Filmtabletten  
Rosuvastatin G.L. 20 mg-Filmtabletten  
Rosuvastatin G.L. 40 mg-Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Rosuvastatin G.L. 5 mg-Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 5 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 47,696 mg Lactose-Monohydrat, 0,006 mg Gelborange S (E 110) und 0,003 mg Natrium, enthalten in Natriumlaurylsulfat.

#### Rosuvastatin G.L. 10 mg-Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 10 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 42,489 mg Lactose-Monohydrat, 0,003 mg Gelborange S (E 110) und 0,003 mg Natrium, enthalten in Natriumlaurylsulfat.

#### Rosuvastatin G.L. 20 mg-Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 20 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 84,978 mg Lactose-Monohydrat, 0,005 mg Gelborange S (E 110) und 0,006 mg Natrium, enthalten in Natriumlaurylsulfat.

#### Rosuvastatin G.L. 40 mg-Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 40 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 64,150 mg Lactose-Monohydrat, 0,005 mg Gelborange S (E 110) und 0,006 mg Natrium, enthalten in Natriumlaurylsulfat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

#### Rosuvastatin G.L. 5 mg-Filmtabletten

Gelbe, runde Filmtabletten

#### Rosuvastatin G.L. 10 mg-Filmtabletten

Rosafarbene, runde Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

#### Rosuvastatin G.L. 20 mg-Filmtabletten

Rosafarbene, runde Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

#### Rosuvastatin G.L. 40 mg-Filmtabletten

Rosafarbene, ovale Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

#### Behandlung von Hypercholesterinämie

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

#### Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen

Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein erstmaliges kardiovaskuläres Ereignis (siehe Abschnitt 5.1), in Verbindung mit der Behandlung von anderen Risikofaktoren.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Vor Behandlungsbeginn muss der Patient auf eine cholesterinsenkende Standard-Diät gesetzt werden, die während des gesamten Behandlungszeitraums fortzusetzen ist. Die Dosierung ist individuell an das Therapieziel und das Ansprechen des Patienten anzupassen, wobei die gültigen Therapierichtlinien heranzuziehen sind.

#### Behandlung von Hypercholesterinämie

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg oder 10 mg oral einmal täglich sowohl bei Neueinstellung von Patienten auf Statine, als auch bei Patienten, die von anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern umgestellt werden. Bei der Wahl der Anfangsdosis sind sowohl der individuelle Cholesterinspiegel und ein zukünftiges kardiovaskuläres Risiko, als auch das potentielle Nebenwirkungsrisiko zu berücksichtigen (siehe unten). Eine Dosisanpassung auf die nächsthöhere Dosis kann, wenn erforderlich, nach 4 Wochen erfolgen (siehe Abschnitt 5.1). Angesichts der erhöhten Nebenwirkungsmeldungsrate bei der 40 mg-Dosis im Vergleich zu niedrigeren Dosierungen (siehe Abschnitt 4.8) ist letztlich eine Titration auf eine Maximaldosis von 40 mg nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie bei hohem kardiovaskulären Risiko (besonders bei solchen mit familiärer Hypercholesterinämie) in Betracht zu ziehen, die das angestrebte Therapieziel mit 20 mg 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-Dosis empfohlen.

#### Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen

In der Risikoreduktionsstudie für kardiovaskuläre Ereignisse wurde eine Dosierung von täglich 20 mg angewendet (siehe Abschnitt 5.1)

#### Spezielle Patientengruppen

### Kinder und Jugendliche

Die pädiatrische Anwendung ist nur von Spezialisten durchzuführen.

#### *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 bis 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 bis 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 angeraten, 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 wird. 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 hat bei pädiatrischen Patienten in Abhängigkeit von individuellem Ansprechen und Verträglichkeit zu 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 in dieser Bevölkerungsgruppe ist eingeschränkt.

Die 40-mg-Filtablette ist für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen 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 bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen.

### Ältere Patienten

Eine Anfangsdosis von 5 mg wird für Patienten > 70 Jahre empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Es ist keine weitere Dosisanpassung in Relation zum Alter erforderlich.

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) ist 5 mg. Die 40 mg Dosis ist bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung kontraindiziert. Die Anwendung von Rosuvastatin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist für alle Dosen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es gab keine erhöhte systemische Rosuvastatin-Exposition bei Patienten mit Child-Pugh Scores von 7 oder darunter. Es wurde jedoch eine erhöhte systemische Exposition bei Patienten mit Child-Pugh Scores von 8 und 9 beobachtet (siehe Abschnitt 5.2). Bei diesen

Patienten ist eine Bewertung 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).

#### Ethnische Unterschiede

Erhöhte systemische Exposition wurde bei asiatischen Patienten beobachtet (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit asiatischer Abstammung ist 5 mg. Die 40 mg-Dosis 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.

#### Patienten mit Prädisposition für Myopathie

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

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

#### Begleittherapien

Rosuvastatin ist ein Substrat verschiedener Transportproteine (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 Transportproteinen 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 Arzneimittel in Betracht zu ziehen und, falls notwendig, 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).

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Einnahme von Rosuvastatin kann zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasekonzentration auf mehr als das 3-Fache des oberen Normalwertes (ULN)
- Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Patienten mit Myopathie
- bei Patienten die gleichzeitig eine Kombination von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir erhalten (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten, die gleichzeitig Cyclosporin erhalten
- Schwangerschaft und Stillzeit und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden.

Die 40 mg-Dosis ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren beinhalten:

- mäßige Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)

- Hypothyreose
- erbliche Muskelerkrankungen in der Eigen-/Familienanamnese
- bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität
- Alkoholmissbrauch
- Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können
- asiatische Patienten
- gleichzeitige Anwendung von Fibraten (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2)

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

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

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

##### 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). Die Meldungshäufigkeit für schwerwiegende renale Nebenwirkungen ist in der Anwendung nach Markteinführung bei der 40 mg-Dosis höher. Eine Bewertung der Nierenfunktion während der routinemäßigen Kontrollen bei Patienten, die mit einer Dosis von 40 mg behandelt werden, ist in Betracht zu ziehen.

##### Wirkungen auf die Skelettmuskulatur

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

Wie mit anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern ist die Meldungshäufigkeit von Rhabdomyolyse in Zusammenhang mit Rosuvastatin bei der 40 mg-Dosis nach Markteinführung höher.

##### Messung der Creatinkinase

Creatinkinase (CK) darf 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 (> 5 x ULN), ist innerhalb von 5 bis 7 Tagen eine Messung zur Bestätigung der Ergebnisse durchzuführen. Wenn der Wiederholungstest CK-Ausgangswerte > 5 x ULN bestätigt, darf die Behandlung nicht begonnen werden.

##### Vor der Behandlung

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer ist Rosuvastatin nur mit Vorsicht bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse zu verschreiben. 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 Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.2)
- gleichzeitige Anwendung von Fibraten

Bei solchen Patienten muss das Risiko einer Behandlung in Relation zu dem möglichen Nutzen in Betracht gezogen werden und eine klinische Überwachung wird empfohlen. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant über den Normalwerten ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) liegen, darf die Behandlung nicht begonnen werden.

#### Während der Behandlung

Patienten sind anzuweisen, unerklärlichen Muskelschmerz, Schwäche oder Krämpfe unverzüglich zu melden, insbesondere wenn sie mit Unwohlsein oder Fieber verbunden sind. Die CK-Spiegel ist bei diesen Patienten zu messen. Die Therapie muss abgebrochen werden, wenn die CK-Spiegel deutlich erhöht ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) oder wenn die muskulären Symptome schwer sind und täglich Beschwerden verursachen (selbst wenn die CK-Werte  $\leq 5 \times \text{ULN}$  sind). Wenn die Symptome nachlassen und die CK-Werte auf Normalwerte zurückgehen, kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit Rosuvastatin oder einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer in kleinster Dosis unter engmaschiger Kontrolle in Betracht gezogen werden. Routinemäßige Kontrolle von CK-Werten 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-Creatinkinase-Werte, welche auch nach Absetzen der Statin-Behandlung anhalten.

In klinischen Studien zeigte die Behandlung mit Rosuvastatin und einer Zusatztherapie an der geringen Zahl von Patienten 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-CoA-Reduktase-Hemmer zusammen mit Fibrinsäurederivaten einschließlich Gemfibrozil, Ciclosporin, Nicotinsäure, Antimykotika vom Azol-Typ, Protease-Hemmern und Makrolidantibiotika erhielten.

Gemfibrozil erhöht das Risiko eine Myopathie, wenn es gemeinsam mit bestimmten HMG-CoA-Reduktase-Hemmern gegeben wird. Daher wird die Kombination von Rosuvastatin und Gemfibrozil nicht empfohlen. Der Vorteil von weiteren Änderungen der Lipidspiegel durch gemeinsame Gabe von Rosuvastatin und Fibraten oder Niacin ist sorgfältig gegen das potentielle Risiko solcher Kombinationen abzuwägen. Die 40 mg-Dosis ist bei gleichzeitiger Anwendung von Fibraten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

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, ist die Behandlung mit Statinen während der gesamten Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure abzusetzen. Es wurde über Rhabdomyolyse (inklusive einiger Todesfälle) bei Patienten, die gleichzeitig mit Fusidinsäure und Statinen behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, sich sofort an den Arzt zu wenden, sollten Sie Symptome wie Muskelschwäche, Schmerz oder Empfindlichkeit bemerken. Die

Behandlung mit Statinen darf sieben Tagen nach der letzten Fusidinsäure-Dosis fortgesetzt werden. In Ausnahmefällen, wenn eine verlängerte systemische Fusidinsäuretherapie benötigt wird, z.B. für die Behandlung einer schwerwiegenden Infektion, ist die gleichzeitige Verabreichung von Rosuvastatin und Fusidinsäure nur im Einzelfall und unter strenger ärztlicher Überwachung in Erwägung zu ziehen.

Rosuvastatin darf nicht bei Patienten mit akuten schweren Erkrankungen, die auf eine Myopathie hinweisen, oder 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) angewendet werden.

#### Myasthenia gravis

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 G.L. ist bei einer Verschlimmerung der Symptome abzusetzen. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

#### Wirkungen auf die Leber

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

Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn mit Rosuvastatin sowie drei Monate nach Behandlungsbeginn Leberfunktionstests durchzuführen. Rosuvastatin muss abgesetzt oder die Dosis reduziert werden, wenn die Serum-Transaminasenkonzentration höher als auf das 3-Fache des oberen Normalwertes ansteigt. Die Meldungshäufigkeit von schwerwiegenden hepatischen Ereignissen (hauptsächlich erhöhte Lebertransaminasen) ist in der Anwendung nach Markteinführung bei der 40 mg-Dosis höher.

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

#### Ethnische Unterschiede

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

#### Protease-Hemmer

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 sind 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 Beginn 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

In Ausnahmefällen wurde vom Auftreten einer interstitiellen Lungenerkrankung bei einigen Statinen, vor allem im Zuge einer Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.8), berichtet.

Erkennbare Anzeichen können Dyspnoe, trockener Husten und eine allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustandes (Ermüdung, Gewichtsverlust und Fieber)

beinhalten. Wenn der Verdacht besteht, dass ein Patient eine interstitielle Lungenerkrankung entwickelt hat, ist die Behandlung mit dem Statin zu beenden.

#### Diabetes Mellitus

Es liegen einige Hinweise vor, dass die Substanzklasse der Statine den Blutzucker anheben und bei einigen Patienten, die ein hohes Risiko für eine zukünftige Diabetesentwicklung besitzen, eine Hyperglykämie verursachen kann, die einer Diabetesbehandlung bedarf. Das Risiko wird durch die Senkung des vaskulären Risikos durch Statine aufgehoben und sollte kein Grund sein, die Statin-Therapie zu beenden. Risikopatienten (Nüchternblutglukose 5,6 bis 6,9 mmol/l bzw. 101 bis 124 mg/dl, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyzeride, Hypertonie) sind gemäß den nationalen Leitlinien sowohl klinisch als auch biochemisch zu überwachen.

In der JUPITER-Studie war die gemeldete Gesamthäufigkeit von Diabetes mellitus 2,8% unter Rosuvastatin und 2,3% unter Placebo, meist bei Patienten mit einem Nüchternblutglukose von 5,6 bis 6,9 mmol/l bzw. 101 bis 124 mg/dl.

#### Kinder und Jugendliche

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

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält den Farbstoff Gelborange S (E 110), welcher allergische Reaktionen hervorrufen kann.

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 Begleittherapien auf Rosuvastatin

##### Transportprotein-Hemmer

Rosuvastatin ist ein Substrat bestimmter Transportproteine 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 und 4.4 sowie 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

Ciclosporin-Behandlung 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 3-fachen und 7-fachen 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 und 4.4 sowie Tabelle 1).

#### Gemfibrozil und andere lipidsenkende Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Gemfibrozil führte zu einem 2-fachen Anstieg der Rosuvastatin- $C_{\max}$  und -AUC (siehe Abschnitt 4.4). Basierend auf den Daten von spezifischen Wechselwirkungsstudien sind keine pharmakokinetisch relevanten Wechselwirkungen mit Fenofibrat zu erwarten, doch könnte eine pharmakodynamische Wechselwirkung eintreten. Gemfibrozil, Fenofibrat, andere Fibrate und lipidsenkende Dosen ( $\geq 1$  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 sollen außerdem mit der 5 mg-Dosis 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 Rosuvastatin 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.

#### 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 erhöhen, 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 ein Arzneimittel die AUC von Rosuvastatin um weniger als das Zweifache erhöht, muss die Anfangsdosis nicht verringert werden, aber Vorsicht ist geboten, wenn die Rosuvastatin-Dosis auf über 20 mg erhöht wird.

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

**2-fache oder mehr als 2-fache Erhöhung 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) OD, 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 BID, 5 Tage	5 mg, Einzeldosis	5,2 fach ↑
Regorafenib 160 mg OD, 14 Tage	5 mg, Einzeldosis	3,8-fach ↑
Atazanavir 300mg/Ritonavir 100 mg OD, 8 Tage	10 mg, Einzeldosis	3,1-fach ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 Tage	10 mg, Einzeldosis	2,8-fach ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, Einzeldosis	2,7-fach ↑
Ombitasvir 25 mg / Paritaprevir 150 mg / Ritonavir 100 mg OD / Dasabuvir 400 mg BID, 14 Tage	5 mg, Einzeldosis	2,6-fach ↑
Grazoprevir 200 mg / Elbasvir 50 mg OD, 11 Tage	10 mg, Einzeldosis	2,3-fach ↑
Glecaprevir 400 mg / Pibrentasvir 120 mg OD, 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 ↑
Clopidogrel 300 mg Initialdosis, gefolgt von 75 mg nach 24 Stunden	20 mg, Einzeldosis	2-fach ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	1,9-fach ↑

**Weniger als 2-facher Anstieg der AUC von Rosuvastatin**

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 Rosuvastatin-Dosierungen 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, keinen klinisch signifikanten Einfluss 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; Ketoconazol 200 mg BID, 7 Tage; Rifampin 450 mg OD 7 Tage; Silymarin 140 mg TID, 5 Tage

### Wechselwirkungen von Rosuvastatin mit anderen Arzneimitteln

#### 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.

#### 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. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ticagrelor und Rosuvastatin wird eine Kontrolle der Nierenfunktion und des CPK-Spiegels empfohlen.

#### 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 besteht bei gleichzeitiger Anwendung von systemischer Fusidinsäure mit Statinen. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beides) ist noch nicht

bekannt. Es wurde über Rhabdomyolyse (inklusive einiger Todesfälle), bei Patienten die diese Kombination erhielten, berichtet.

Falls eine Behandlung mit systemischer Fusidinsäure unvermeidbar ist, ist Rosuvastatin während der gesamten Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure abzusetzen (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 während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden.

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 Rosuvastatin auf die Reproduktionstoxizität nur begrenzt nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Wenn eine Patientin während der Behandlung mit Rosuvastatin schwanger wird, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.

Rosuvastatin wird in die Muttermilch von Ratten ausgeschieden. Es liegen keine Daten vor, ob Rosuvastatin in die menschliche Muttermilch übertritt (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 auf die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen zu bestimmen. Es ist jedoch auf Grund 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 könnte.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### a. 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.

#### b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle stellt das Nebenwirkungsprofil von Rosuvastatin, basierend auf den Daten aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung, dar. Die unten aufgelisteten Nebenwirkungen sind nach ihrer Häufigkeit und der Systemorganklasse (SOC) gereiht.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist nach folgender Konvention definiert:

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

**Tabelle 2. Nebenwirkungen basierend auf den Daten klinischer Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung**

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 <sup>1</sup>				
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>				
				Depression
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>				
Kopfschmerzen Schwindelgefühl			Polyneuropathie Gedächtnisverlust	Periphere Neuropathie Schlafstörungen (einschließlich Insomnie 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		Diarrhö
<i>Leber- und Gallenerkrankungen<sup>2</sup></i>				
		Erhöhte Lebertransaminase-Werte	Gelbsucht Hepatitis	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>				
	Pruritus Flüchtiger Hautausschlag Urtikaria			Stevens-Johnson Syndrom Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen<sup>3</sup></i>				
Myalgie		Myopathie (einschließlich Myositis und Muskelruptur) Rhabdomyolyse Lupus-ähnliches Syndrom	Arthralgie	Sehnerkrankungen, manchmal durch eine Ruptur verkompliziert Immunvermittelte medierte nekrotisierende Myopathie
<i>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege<sup>4</sup></i>				
			Hämaturie	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				
			Gynäkomastie	

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>				
Asthenie				Ödem

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

<sup>2</sup> Siehe auch weiter unten, „Wirkungen auf die Leber“

<sup>3</sup> Siehe auch weiter unten, „Wirkungen auf die Skelettmuskulatur“

<sup>4</sup> Siehe auch weiter unten, „Wirkungen auf die Nieren“

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

### c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Wirkungen auf die Nieren

Mit Teststreifen diagnostizierte Proteinurie meist tubulärer Genese wurde bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, beobachtet. Abweichungen des Harnproteins 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 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 Beweise, welche auf einen Kausalzusammenhang zwischen Proteinurie und akuter oder fortschreitender Nierenerkrankung hinweisen.

Hämaturie wurde bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, beobachtet. Daten von klinischen Studien haben gezeigt, dass die Häufigkeit gering ist.

#### Wirkungen auf die Skelettmuskulatur

Bei mit Rosuvastatin behandelten Patienten wurde über Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur, z.B. Myalgie, Myopathie (einschließlich Myositis und Muskelruptur) und selten Rhabdomyolyse mit und ohne akute Niereninsuffizienz, bei allen Dosen und besonders bei Dosen  $> 20$  mg, berichtet.

Ein dosisabhängiger Anstieg der CK-Spiegel wurde bei Patienten, die Rosuvastatin einnahmen, beobachtet. Die Mehrheit der Fälle war geringfügig, asymptomatisch und vorübergehend. Wenn die CK-Spiegel erhöht sind ( $> 5$  x ULN), 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.

Über die folgenden Nebenwirkungen wurde in Zusammenhang mit einigen Statinen berichtet:

- funktionelle Sexualstörungen,
- in Ausnahmefällen wurde von interstitieller Lungenerkrankung, vor allem bei Langzeittherapie, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die Meldungshäufigkeit von Rhabdomyolyse, schwerwiegenden renalen und hepatischen Nebenwirkungen (zumeist erhöhte Lebertransaminasen) ist bei der 40 mg-Dosis höher.

### d. Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen, die Rosuvastatin über einen Zeitraum von 52 Wochen erhielten, wurden Creatinkinase-Erhöhungen > 10 x ULN 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 dem von 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 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 bei Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient symptomatisch zu behandeln und erforderlichenfalls sind unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Leberfunktionstests und CK-Werte sind zu überwachen. Es ist unwahrscheinlich, dass Hämodialyse von Nutzen ist.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktase-Hemmer  
 ATC-Code: C10AA07

#### Wirkmechanismus

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

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

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Rosuvastatin senkt erhöhte LDL-Cholesterin-, Gesamtcholesterin- und Triglyzeridwerte und erhöht HDL-Cholesterin. Außerdem senkt es ApoB, non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG und erhöht ApoA-I (siehe Tabelle 3). Rosuvastatin senkt auch das Verhältnis von LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C und non-HDL-C/ HDL-C sowie 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	non-HDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0

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

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 Rasse, 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 European Atherosclerosis Society (EAS; 1998) Richtwerte erreicht werden; ca. 80% der mit 10 mg behandelten Patienten erreichten die EAS-Richtwerte für die LDL-C-Konzentration (< 3 mmol/l).

In einer großangelegten Studie an Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie erhielten 435 Patienten Rosuvastatin in Dosen von 20 mg bis 80 mg nach einem forcierten Titrationsdesign. Alle Dosen zeigten eine günstige Wirkung auf die Lipidparameter und das Erreichen der Therapieziele.

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 wurden 42 Patienten (inklusive 8 pädiatrische Patienten) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie auf ihr Ansprechen auf Rosuvastatin-Dosen von 20 bis 40 mg evaluiert. In der gesamten Patientengruppe betrug die durchschnittliche LDL-C-Reduktion 22%.

In klinischen Studien mit einer limitierten Anzahl von Patienten wurde gezeigt, dass Rosuvastatin, gemeinsam mit Fenofibrat verabreicht, eine additive Wirkung bei der Senkung der Triglyzerid-Serumkonzentrationen hat und die HDL-C-Serumkonzentrationen erhöht, wenn es in Kombination mit Niacin gegeben wird (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. Sie erhielten 2 Jahre lang einmal täglich entweder 40 mg Rosuvastatin oder Placebo. Rosuvastatin verlangsamte den Zuwachs der maximalen Intima-Media-Dicke (CIMT) an 12 Messpunkten der Karotiden im Vergleich zu Placebo um -0,0145 mm/Jahr (95% Konfidenzintervall -0,0196, -0,0093,  $p < 0,0001$ ). Die Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert betrug mit Rosuvastatin -0,0014 mm/Jahr (-0,12%/Jahr (nicht signifikant)), im Vergleich dazu war sie unter Placebo +0,0131 mm/Jahr (1,12%/Jahr ( $p < 0,0001$ )). Es wurde jedoch noch kein direkter Zusammenhang zwischen der CIMT-Reduktion und der Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen. Die Population der METEOR-Studie hatte ein geringes Risiko für koronare Herzerkrankung und repräsentiert daher nicht die Zielgruppe von Rosuvastatin 40 mg. Die 40 mg-Dosis ist lediglich Patienten mit starker Hypercholesterinämie mit hohem kardiovaskulärem Risiko zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2).

Aus der Begründung für die Anwendung von Statinen in der Primärprävention: Im Zuge einer Studie zur Evaluierung der Anwendung von Rosuvastatin (JUPITER) wurde die Wirkung von Rosuvastatin bezüglich des Auftretens von arteriosklerotischen, kardiovaskulären Erkrankungen bei 17.802 Männern ( $\geq 50$  Jahre) und Frauen ( $\geq 60$  Jahre) bewertet.

Die teilnehmenden Patienten wurden randomisiert mit Placebo ( $n = 8.901$ ) oder mit Rosuvastatin 20 mg einmal täglich ( $n = 8.901$ ) über einen durchschnittlichen Zeitraum von 2 Jahren behandelt. Die LDL-Cholesterinkonzentration war, verglichen mit der Placebo-Gruppe, in der Rosuvastatin-Gruppe um 45% ( $p < 0,001$ ) reduziert.

Im Zuge einer post-hoc Analyse einer Subgruppe von Hochrisikopatienten (1.558 Patienten) mit einer basalen Framingham-Risiko-Beurteilung  $> 20\%$  wurde eine signifikante Reduktion von kardiovaskulären Todesfällen, Schlaganfällen und Myokardinfarkten ( $p = 0,028$ ) am kombinierten Endpunkt bei Rosuvastatin im Vergleich zur Placebo-Gruppe festgestellt. Die absolute Risikoreduktion der Ereignisrate pro 1.000 Patientenjahre war 8,8. Die Gesamtsterblichkeit war in dieser Hochrisikogruppe unverändert ( $p = 0,193$ ). Im Zuge einer Post-hoc-Analyse einer Subgruppe von Hochrisikopatienten (9.302 Patienten insgesamt) mit einem basalen SCORE-Risiko  $\geq 5\%$  (extrapoliert um Patienten über 65 Jahre zu inkludieren) wurde eine signifikante Reduktion von kardiovaskulären Todesfällen, Schlaganfällen und Myokardinfarkten ( $p = 0,0003$ ) am kombinierten Endpunkt bei Rosuvastatin im Vergleich zur Placebo-Gruppe festgestellt. Die absolute Risikoreduktion der Ereignisrate pro 1.000 Patientenjahre war 5,1. Die Gesamtsterblichkeit war in dieser Hochrisikogruppe unverändert ( $p = 0,076$ ).

In der JUPITER-Studie beendeten 6,6% der mit Rosuvastatin und 6,2% der mit Placebo behandelten Patienten die Anwendung der Studienmedikation aufgrund von Nebenwirkungen. Die häufigsten Ursachen, die zum Abbruch der Behandlung führten, waren: Myalgie (0,3% Rosuvastatin, 0,2% Placebo), abdominale Schmerzen (0,03% Rosuvastatin, 0,02% Placebo) und Exanthem (0,02% Rosuvastatin, 0,03% Placebo). Die häufigsten Nebenwirkungen mit einer Zahl höher oder gleich der von Placebo waren Harnwegsinfektionen (8,7% Rosuvastatin, 8,6% Placebo), Nasopharyngitis (7,6% Rosuvastatin, 7,2% Placebo), Rückenschmerzen (7,6% Rosuvastatin, 6,9% Placebo) und Myalgie (7,6% Rosuvastatin, 6,6% Placebo).

#### Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multicenter-Studie über 12 Wochen ( $n = 176$ , 97 männliche und 79 weibliche Testpersonen), gefolgt von einer 40-wöchigen ( $n = 173$ , 96 männliche und 77 weibliche Testpersonen), 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 männliche und 110 weibliche Testpersonen, 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 betragen 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 Jahre.

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, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non-HDL-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, placebokontrollierten, 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.

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 das Referenzarzneimittel, das Rosuvastatin enthält, 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 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. 134 l. Ungefähr 90% von Rosuvastatin wird an Plasmaproteine, vor allem an Albumin, gebunden.

### Biotransformation

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

### Elimination

Annähernd 90% der Rosuvastatin-Dosis wird unverändert im Stuhl ausgeschieden (bestehend aus resorbiertem und nicht-resorbiertem aktiven 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/Nicht-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 gab keine klinisch relevante Wirkung des Alters oder Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Rosuvastatin bei Erwachsenen. Die Exposition von Rosuvastatin bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter, familiärer Hypercholesterinämie scheint ähnlich oder niedriger als bei erwachsenen Patienten mit Dyslipidämie zu sein (siehe „Kinder und Jugendliche“ weiter unten).

#### Rasse

Pharmakokinetische Studien zeigen eine annähernd 2-fache Erhöhung der durchschnittlichen AUC und  $C_{max}$  bei Asiaten (Japaner, Chinesen, Filipinos, Vietnamesen und Koreaner) im Vergleich zu Kaukasiern. Inder zeigen eine ungefähr 1,3-fache Erhöhung der mittleren AUC und  $C_{max}$ . Eine bevölkerungsbezogene pharmakokinetische Analyse zeigte keine klinisch

relevanten Unterschiede der Pharmakokinetik zwischen Kaukasiern und dunkelhäutigen Bevölkerungsgruppen.

#### 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 (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) zeigten eine 3-fache Zunahme der Plasmakonzentration und eine 9-fache Erhöhung der N-Desmethylmetabolit-Konzentration im Vergleich zu gesunden Probanden. Steady-State-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 Leberfunktionsstörungen 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.

#### Genetischer Polymorphismus

Die Verfügbarkeit von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern, wie Rosuvastatin, hängt von den Transportproteinen 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.

#### Kinder und Jugendliche

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, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahr 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 war,

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

Lactose-Monohydrat  
Calciumcarbonat  
Mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon  
Hydroxypropylcellulose  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug

##### *Rosuvastatin G.L. 5 mg-Filmtabletten*

Macrogol-Poly(vinylalkohol)-Pfropfcopolymer  
Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer  
Titandioxid (E 171)  
Kaolin  
Natriumlaurylsulfat  
Gelborange S (E 110)  
Chinolingelb (E 104)  
Polyvinylalkohol-Polyethylenglycol-Graft-Copolymer  
Polyvinylalkohol  
Siliciumdioxid  
Talkum

##### *Rosuvastatin G.L. 10/20/40 mg-Filmtabletten*

Macrogol-Poly(vinylalkohol)-Pfropfcopolymer  
Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer  
Titandioxid (E 171)  
Kaolin  
Natriumlaurylsulfat  
Gelborange S (E 110)  
Karminrot (E 120)  
Polyvinylalkohol-Polyethylenglycol-Graft-Copolymer  
Polyvinylalkohol  
Siliciumdioxid  
Talkum

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach

#### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Rosuvastatin G.L. 5 mg-Filmtabletten: 137592

Rosuvastatin G.L. 10 mg-Filmtabletten: 137593

Rosuvastatin G.L. 20 mg-Filmtabletten: 137594

Rosuvastatin G.L. 40 mg-Filmtabletten: 137595

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. April 2017

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2025

#### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.