

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rosuvastatin Sandoz 5 mg - Filmtabletten
Rosuvastatin Sandoz 10 mg - Filmtabletten
Rosuvastatin Sandoz 20 mg - Filmtabletten
Rosuvastatin Sandoz 40 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Rosuvastatin Sandoz 5 mg – Filmtabletten:
Jede Tablette enthält 5 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatincalcium).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 26 mg Lactose.

Rosuvastatin Sandoz 10 mg – Filmtabletten
Jede Tablette enthält 10 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatincalcium).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 53 mg Lactose.

Rosuvastatin Sandoz 20 mg – Filmtabletten
Jede Tablette enthält 20 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatincalcium).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 106 mg Lactose.

Rosuvastatin Sandoz 40 mg - Filmtabletten
Jede Tablette enthält 40 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatincalcium).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 212 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Rosuvastatin Sandoz 5 mg – Filmtabletten:
Braune, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 5 mm.

Rosuvastatin Sandoz 10 mg – Filmtabletten
Braune, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 6 mm und Prägung „RSV 10“ auf einer Seite

Rosuvastatin Sandoz 20 mg – Filmtabletten
Braune, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 8 mm und Prägung „RSV 20“ auf einer Seite

Rosuvastatin Sandoz 40 mg - Filmtabletten
Braune, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 10 mm und Prägung „RSV 40“ auf einer Seite

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 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

Vor Behandlungsbeginn muss der Patient auf eine cholesterinsenkende Standard-Diät gesetzt werden, die während des gesamten Behandlungszeitraums fortgesetzt werden soll. Die Dosierung muss individuell an das Therapieziel und das Ansprechen des Patienten angepasst werden, wobei die gültigen Therapierichtlinien herangezogen werden sollen.

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

Behandlung von Hypercholesterinämie

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg oder 10 mg oral einmal täglich 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 muss sowohl der individuelle Cholesterinspiegel und ein zukünftiges kardiovaskuläres Risiko, als auch das potentielle Nebenwirkungsrisiko berücksichtigt werden (siehe unten). Eine Dosisanpassung auf die nächst höhere 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).

Kinder und Jugendliche

Die pädiatrische Anwendung darf nur von Spezialisten durchgeführt werden.

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 Dosissbereich 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 Dosissbereich 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, muss die Titration bei pädiatrischen Patienten gemäß ihrer individuellen Reaktion und Tolerabilität erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Kinder und Jugendliche müssen auf eine standardisierte cholesterinsenkende Diät eingestellt werden, bevor eine Behandlung mit Rosuvastatin begonnen wird. Diese Diät soll während der Behandlung mit Rosuvastatin fortgeführt werden.

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 ist in dieser Bevölkerungsgruppe eingeschränkt.

Die 40 mg Tablette 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 Sandoz 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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Creatinin Clearance <60 ml/min) ist 5 mg. Die 40 mg Dosis ist bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung kontraindiziert. Die Anwendung von Rosuvastatin Sandoz bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist für alle Dosen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte 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 muss eine Bewertung der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Es gibt keine Erfahrung bei Patienten mit Child-Pugh Scores über 9. Rosuvastatin Sandoz ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.3).

Ethnische Unterschiede

Erhöhte systemische Exposition wurde bei asiatischen Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4 und Abschnitt 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 Sandoz 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).

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, die Therapie mit Rosuvastatin Sandoz vorübergehend zu unterbrechen. In Situationen in welchen eine Begleittherapie dieser Arzneimittel mit Rosuvastatin Sandoz unvermeidbar ist, muss eine Nutzen-Risiko-Abschätzung, sowie eine Anpassung der Rosuvastatin Sandoz-Dosis erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Rosuvastatin Sandoz ist kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasekonzentration auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes (ULN)
- bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin Clearance <30 ml/min),
- bei Patienten mit Myopathie
- bei Patienten, die gleichzeitig eine Kombination von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir erhalten (siehe Abschnitt 4.5)
- bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten
- während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei 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 (Creatinin 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

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, soll in Betracht gezogen werden.

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 Ezetemib 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 (>5xULN), muss innerhalb von 5 bis 7 Tagen eine Messung zur Bestätigung der Ergebnisse durchgeführt werden. Wenn der Wiederholungstest CK-Ausgangswerte >5xULN bestätigt, darf die Behandlung nicht begonnen werden.

Vor der Behandlung

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

- Nierenfunktionsstörung
- Hypothyreose
- erbliche Muskelstörungen in der persönlichen oder familiären Anamnese
- bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität
- Alkoholmissbrauch
- Alter >70 Jahre
- Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können (siehe 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 (>5xULN) liegen, darf die Behandlung nicht begonnen werden.

Während der Behandlung

Patienten müssen angewiesen werden, unerklärlichen Muskelschmerz, Schwäche oder Krämpfe unverzüglich zu melden, insbesondere, wenn sie mit Unwohlsein oder Fieber verbunden sind. Die CK-Spiegel müssen bei diesen Patienten gemessen werden. 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 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 Sandoz sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

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, Antimycotika 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 muss sorgfältig gegen das potentielle Risiko solcher Kombinationen abgewogen werden. Die 40 mg-Dosis ist bei gleichzeitiger Anwendung von Fibraten kontraindiziert. (Siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Rosuvastatin darf nicht gleichzeitig mit systemischen Formulierungen der Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung einer Fusidinsäure-Behandlung eingenommen werden. Wird die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, welche diese Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sind darüber zu informieren, sich umgehend an einen Arzt zu wenden wenn sie Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.

Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure fortgesetzt werden. Falls in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig ist, wie z. B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von Rosuvastatin mit Fusidinsäure nur im Einzelfall unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Rosuvastatin Sandoz 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.

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, sollte Rosuvastatin sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Wenn der Patient unter der Anwendung von Rosuvastatin 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 Leber

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

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 Dreifache 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, muss die zugrunde liegende Erkrankung behandelt werden, bevor eine Therapie mit Rosuvastatin Sandoz begonnen wird.

Ethnische Unterschiede

Pharmakokinetische Studien zeigen eine erhöhte Exposition bei asiatischen Patienten im Vergleich zu Kaukasiern (siehe Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.3 und Abschnitt 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 muss 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 abgewogen werden. 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, muss die Behandlung mit dem Statin beendet werden.

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 Statintherapie zu beenden. Risikopatienten (Nüchtern glukose 5,6 bis 6,9 mmol/L bzw. 101 bis 124 mg/dl, BMI >30kg/m², erhöhte Triglyzeride, Hypertonie) müssen gemäß den nationalen Leitlinien sowohl klinisch als auch biochemisch überwacht werden.

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 Nüchternblutzucker 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).

Rosuvastatin Sandoz enthält Lactose und Natrium.

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

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 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.

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.

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, muss die Rosuvastatin-Dosis entsprechend angepasst werden. 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 muss so angepasst werden, 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 ↑
Regorafenib 160 mg einmal täglich, 14 Tage	5 mg, Einzeldosis	3,8-fach ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 Tage	5 mg, Einzeldosis	5,2-fach ↑
Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg OD, 8 Tage	10 mg, Einzeldosis	3,1-fach ↑
Roxadustat 200 mg QOD	10 mg, Einzeldosis	2,9-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	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 400 mg 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-fach ↑
Febuxostat 120 mg OD	10 mg, Einzeldosis	1,9-fach ↑
Tafamidis 61 mg BID an den Tagen 1 und 2, gefolgt von OD an den Tagen 3 bis 9	10 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

Commented [MS1]: Reihung lt. Crestor SPC AT

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 ↑
Ezetemib 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, 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, 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 müssen bei der Wahl der Dosis von oralen Verhütungsmitteln berücksichtigt werden. Es gibt keine

pharmakokinetischen Daten von Patienten, die gleichzeitig Rosuvastatin und eine Hormonersatztherapie erhalten und daher kann ein ähnlicher Effekt nicht ausgeschlossen werden. Die Kombination wurde jedoch 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 einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Fusidinsäure mit Statinen, erhöht sein. Der dieser Wechselwirkung zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beiderseits begründet) ist derzeit noch nicht bekannt. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, die diese Kombination erhielten.

Sofern die Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, ist die Therapie mit Rosuvastatin während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen (siehe 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 Sandoz ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden.

Schwangerschaft

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.

Stillzeit

Begrenzte Daten aus veröffentlichten Berichten weisen darauf hin, dass Rosuvastatin in der Muttermilch vorhanden ist. Rosuvastatin geht in die Muttermilch von Ratten über. Aufgrund des Wirkmechanismus von Rosuvastatin besteht ein potenzielles Risiko für Nebenwirkungen beim Säugling. Rosuvastatin ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität

Es sind keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit nach der Anwendung von Rosuvastatin bekannt.

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

Es wurden keine Studien durchgeführt, um den Einfluss von Rosuvastatin Sandoz 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 Sandoz diese Fähigkeit beeinflusst.

Wenn man aktiv am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient, muss in Betracht gezogen werden, dass während der Behandlung Schwindel auftreten könnte.

4.8 Nebenwirkungen

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.

Tabellarische Liste 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 Markteinführungen

Systemorgan- klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			Thrombozytopenie		
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Überempfindlich- keitsreaktionen einschließlich Angioödem		
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>					Depression
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopf- schmerzen Schwindel- gefühl			Polyneuropathie Gedächtnisverlu- st	Periphere Neuropathie Schlafstörunge n (einschließlich Insomnie und Alpträume) Myastenia gravis
<i>Augenerkrankung en</i>					okuläre Myasthenie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>					Husten Dyspnoe
<i>Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts</i>	Verstopfung Übelkeit Bauch- schmerzen		Pankreatitis		Diarrhöe
<i>Leber- und Gallenerkrankung en</i>			Erhöhte Lebertrans- aminasewerte	Gelbsucht Hepatitis	

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus Flüchtiger Hautausschlag Urtikaria			Stevens-Johnson Syndrom, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie		Myopathie (einschließlich Myositis) Rhabdomyolyse Lupus-ähnliche Erkrankungen Muskelriss	Arthralgie	Sehnenerkrankungen, manchmal durch eine Ruptur verkompliziert Immunvermittelte medierte nekrotisierende Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Hämaturie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Gynäkomastie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie				Ödem

¹ Die Häufigkeit hängt vom Vorhandensein oder Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m², erhöhten Triglyzeriden, Hypertonieanamnese) ab.

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

Wirkungen auf die Nieren: Mit Teststreifen diagnostizierte Proteinurie meist tubulärer Genese wurde bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, beobachtet. Abweichungen des 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 selten Rhabdomyolyse mit und ohne akuter 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 waren geringfügig, asymptomatisch und

vorübergehend. Wenn die CK-Spiegel erhöht sind ($>5 \times \text{ULN}$), 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 wurden 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 bei der 40 mg-Dosis höher.

Pädiatrische Patientengruppe: In einer klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen die Rosuvastatin über einen Zeitraum von 52 Wochen erhielten, wurden Creatinin Kinase Erhöhungen $>10 \times \text{ULN}$ 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 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 muss der Patient symptomatisch behandelt und erforderlichenfalls unterstützenden Maßnahmen ergriffen werden. Leberfunktionstests und CK-Werte müssen überwacht werden. Es ist unwahrscheinlich, dass Hämodialyse von Nutzen ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein; HMG-CoA-Reduktase-Hemmer
ATC-Code: C10A A07

Wirkmechanismus

Rosuvastatin ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbestimmend die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methyl-

glutaryl-Coenzym-A zu Mevalonat, eine Vorstufe von Cholesterin. Der primäre Wirkort von Rosuvastatin ist die Leber, das Zielorgan für die Cholesterinsenkung.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Rosuvastatin senkt erhöhte LDL-Cholesterin-, Gesamtcholesterin- und Triglyzeridwerte und erhöht HDL-Cholesterin. Außerdem senkt es ApoB, nonHDL-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 nonHDL-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	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 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 pädiatrischen Patienten) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie auf ihr Ansprechen auf Rosuvastatin-Dosen von 20–40 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, placebo-kontrollierten 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 darf lediglich Patienten mit starker Hypercholesterinämie mit hohem kardiovaskulärem Risiko verabreicht werden (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 (≥ 50 Jahre) und Frauen (≥ 60 Jahre) bewertet. Die teilnehmenden Patienten wurden randomisiert mit Placebo ($n = 8901$) oder mit Rosuvastatin 20 mg einmal täglich ($n = 8901$) über einen durchschnittlichen Zeitraum von 2 Jahren behandelt.

Die LDL Cholesterinkonzentration war, verglichen mit der Placebogruppe, in der Rosuvastatingruppe um 45% ($p<0,001$) reduziert.

Im Zuge einer post-hoc Analyse einer Subgruppe von Hochrisikopatienten (1558 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 Placebogruppe festgestellt. Die absolute Risikoreduktion der Ereignisrate pro 1000 Patienten-Jahren war 8,8. Die Gesamtsterblichkeit war in dieser Hochrisikogruppe unverändert ($p=0,193$). Im Zuge einer post-hoc Analyse einer Subgruppe von Hochrisikopatienten (9302 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 Placebogruppe festgestellt. Die absolute Risikoreduktion der Ereignisrate pro 1000 Patienten-Jahren 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 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 10-17 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 10-13 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 5 Stunden nach der oralen Gabe erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 20%.

Verteilung

Rosuvastatin wird größtenteils von der Leber aufgenommen, dem primären Ort der Cholesterinsynthese und LDL-C-Clearance. Das Verteilungsvolumen von Rosuvastatin beträgt ca. 134 l. 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 Laktometabolite als klinisch unwirksam angesehen werden. 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

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 bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter, familiärer Hypercholesterinämie scheint ähnlich oder geringer zu sein als jene von Erwachsenen mit Dyslipidämie (siehe "Pädiatrische Patientengruppen" unten).

Rasse

Pharmakokinetische Studien zeigen eine annähernd zweifache Erhöhung der durchschnittlichen AUC und C_{max} bei Asiaten (Japaner, Chinesen, Filipinos, Vietnamesen und Koreaner) im Vergleich zu Kaukasiern. 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 schwarzen Bevölkerungsgruppen.

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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 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.

Kinder und Jugendliche

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

Rosuvastatin-Bioverfügbarkeit war 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
hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei
mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Talkum
Natriumstearyl fumarat

Tablettenhülle:

Hypromellose
Mannitol (E 421)
Macrogol 6000
Talkum
Titandioxid (E 171)
Eisenoxid gelb (E 172)
Eisenoxid rot (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen:
HDPE-Flasche: 100 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in OPA-Al-PVC/Al Blisterpackung oder HDPE-Flaschen mit PP-Deckel und Silicagel als Trocknungsmittel in einem Umkarton verpackt.

Packungsgrößen:

Blister: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 40, 42, 50, 60, 70, 84, 90, 98, 100 Filmtabletten

HDPE-Flaschen: 28, 30, 50, 84, 90, 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Rosuvastatin Sandoz 5 mg – Filmtabletten Z.Nr: 136667

Rosuvastatin Sandoz 10 mg – Filmtabletten Z.Nr: 136668

Rosuvastatin Sandoz 20 mg – Filmtabletten Z.Nr: 136669

Rosuvastatin Sandoz 40 mg – Filmtabletten Z.Nr: 136670

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02.12.2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.10.2020

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig