

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE EINES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rosuvastatin Aristo 5 mg Filmtabletten
Rosuvastatin Aristo 10 mg Filmtabletten
Rosuvastatin Aristo 20 mg Filmtabletten
Rosuvastatin Aristo 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Rosuvastatin Aristo 5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 5 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 96,76 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Rosuvastatin Aristo 10 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 91,94 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Rosuvastatin Aristo 20 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 183,89 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Rosuvastatin Aristo 40 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 40 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 166,23 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Rosuvastatin Aristo 5 mg Filmtabletten

Gelbe, runde, bikonvexe Filmtablette geprägt mit „ROS“ über „5“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite, mit einem Durchmesser von 7 mm.

Rosuvastatin Aristo 10 mg Filmtabletten

Pinke, runde, bikonvexe, Filmtablette geprägt mit „ROS“ über „10“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite, mit einem Durchmesser von 7 mm.

Rosuvastatin Aristo 20 mg Filmtabletten

Pinke, runde, bikonvexe, Filmtablette geprägt mit „ROS“ über „20“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite, mit einem Durchmesser von 9 mm.

Rosuvastatin Aristo 40 mg Filmtabletten

Pinke, ovale, bikonvexe, Filmtablette geprägt mit „ROS“ auf einer Seite und mit „40“ auf der anderen Seite, mit einer Abmessung von 6,8 x 11,4 mm.

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

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

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 müssen sowohl der individuelle Cholesterinspiegel und ein zukünftiges kardiovaskuläres Risiko als auch das potenzielle Nebenwirkungsrisiko berücksichtigt werden (siehe unten). Eine Dosisanpassung auf die nächsthöhere Dosis kann, wenn erforderlich, nach 4 Wochen erfolgen (siehe Abschnitt 5.1). Angesichts der erhöhten Nebenwirkungsmelderate bei der 40 mg Dosis im Vergleich zu niedrigeren Dosierungen (siehe Abschnitt 4.8) muss letztlich eine Titration auf eine Maximaldosis von 40 mg nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie bei hohem kardiovaskulärem Risiko (besonders bei solchen mit familiärer Hypercholesterinämie) in Betracht gezogen werden, 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 Dosisbereich bei 5-10 mg 1-mal täglich zur Einnahme. Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 10 mg wurden bei dieser Gruppe nicht untersucht.

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

Wie von pädiatrischen Behandlungsempfehlungen empfohlen, 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 muss während der Behandlung mit Rosuvastatin fortgeführt werden.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Bei Kindern zwischen 6 und 17 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie ist 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 muss 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 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 Aristo bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen.

Anwendung bei älteren 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.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter 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 Aristo bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist für alle Dosen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Dosierung bei 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 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 Aristo 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 Dosis 40 mg ist bei diesen Patienten kontraindiziert.

Genetische Polymorphismen

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

Dosierung bei 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 Transportproteine (z. B. OATP1B1 und BCRP). Das Risiko einer Myopathie (inklusive Rhabdomyolyse) erhöht sich, wenn Rosuvastatin Aristo zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, welche aufgrund einer Interaktion mit diesen Transportproteinen zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Rosuvastatin führen (z. B. Ciclosporin und bestimmte Proteasehemmer, wie die Kombinationen von Ritonavir mit Atazanavir, Lopinavir und/oder Tipranavir; siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Wenn möglich, muss andere Medikamente in Betracht gezogen werden und, falls notwendig, die Therapie mit Rosuvastatin Aristo vorübergehend unterbrochen werden. In Situationen, in welchen eine Begleittherapie dieser Arzneimitteln mit Rosuvastatin Aristo unvermeidbar ist, müssen eine Nutzen-Risiko-Abschätzung sowie eine Anpassung der Rosuvastatin Aristo-Dosis erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung

Rosuvastatin Aristo ist zum Einnehmen. Die Einnahme darf zu jeder Tageszeit mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Rosuvastatin Aristo ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Rosuvastatin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminase-Konzentration auf mehr als das 3-fache des oberen Normwertes (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

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 Aristo sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Wenn der Patient unter der Anwendung von Rosuvastatin Aristo eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Rosuvastatin Aristo 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 Aristo, insbesondere 40 mg, behandelt wurden, beobachtet, wobei diese in den meisten Fällen vorübergehend oder intermittierend war. Proteinurie hat sich 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, sollte in Betracht gezogen werden.

Wirkungen auf die Skelettmuskulatur

Bei mit Rosuvastatin Aristo 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 Aristo bei der 40 mg-Dosis nach Markteinführung höher.

Messung der Creatinkinase

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

Vor der Behandlung

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer sollte Rosuvastatin Aristo 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 (> 5 x ULN) liegen, darf die Behandlung nicht begonnen werden.

Während der Behandlung

Patienten sollten angewiesen werden, unerklärlichen Muskelschmerz, Schwäche oder Krämpfe unverzüglich zu melden, insbesondere, wenn diese mit Unwohlsein oder Fieber verbunden sind. Die

CK-Spiegel sollten bei diesen Patienten gemessen werden. Die Therapie muss abgebrochen werden, wenn die CK-Spiegel deutlich erhöht ($> 5 \times \text{ULN}$) oder wenn die muskulären Symptome schwer sind und täglich Beschwerden verursachen (selbst wenn die CK-Werte $> 5 \times \text{ULN}$ sind). Wenn die Symptome nachlassen und die CK-Werte auf Normalwerte zurückgehen, kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit Rosuvastatin Aristo 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 seltene Berichte 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, die auch nach Absetzen der Statin-Behandlung anhalten.

In klinischen Studien zeigte die Behandlung mit Rosuvastatin Aristo 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 oder Makrolidantibiotika erhielten. Gemfibrozil erhöht das Risiko einer Myopathie, wenn es gemeinsam mit bestimmten HMG-CoA-Reduktase-Hemmern gegeben wird. Daher wird die Kombination von Rosuvastatin Aristo und Gemfibrozil nicht empfohlen. Der Vorteil von weiteren Änderungen der Lipidspiegel durch gemeinsame Gabe von Rosuvastatin Aristo und Fibraten oder Niacin sollte sorgfältig gegen das potenzielle Risiko solcher Kombinationen abgewogen werden. Die 40 mg-Dosis ist bei gleichzeitiger Anwendung von Fibraten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Rosuvastatin Aristo 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 von Fusidinsäure als unerlässlich erachtet wird, sollte die Behandlung mit Statinen während der gesamten Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure abgesetzt werden. Es wurde über Rhabdomyolyse (inklusive einiger Todesfälle) bei Patienten, die gleichzeitig mit Fusidinsäure und Statine behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollte darauf hingewiesen werden, sich sofort an den Arzt zu wenden, sollten sie Symptome wie Muskelschwäche, Schmerz oder Empfindlichkeit bemerken. Die Behandlung mit Statinen darf 7 Tage nach der letzten Fusidinsäure-Dosis fortgesetzt werden. In Ausnahmefälle, wenn eine verlängerte systemische Fusidinsäuretherapie benötigt wird, z. B. für die Behandlung einer schwerwiegenden Infektion, sollte die gleichzeitige Verabreichung von Rosuvastatin Aristo und Fusidinsäure nur im Einzelfall und unter strenger ärztlicher Überwachung in Erwägung gezogen werden.

Rosuvastatin Aristo sollte 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/okuläre Myasthenie

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 Aristo sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. 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 sollte Rosuvastatin Aristo bei Patienten mit übermäßigem Alkoholkonsum und/oder einer Lebererkrankung in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden.

Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn mit Rosuvastatin Aristo sowie drei Monate nach Behandlungsbeginn Leberfunktionstests durchzuführen. Rosuvastatin Aristo muss abgesetzt oder die Dosis reduziert werden, wenn die Serum-Transaminasen-Konzentration 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 40mg-Dosis höher.

Bei Patienten mit sekundärer Hypercholesterinämie, die durch Hypothyreose oder nephrotisches Syndrom hervorgerufen wird, sollte die zugrunde liegende Erkrankung behandelt werden, bevor eine Therapie mit Rosuvastatin Aristo 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).

Proteasehemmer

Bei Patienten zeigte sich bei einer gleichzeitigen Einnahme von Rosuvastatin und verschiedenen Proteasehemmern in Kombination mit Ritonavir eine erhöhte systemische Exposition von Rosuvastatin. Hierbei sollte sowohl der Nutzen durch den lipidsenkenden Effekt von Rosuvastatin Aristo bei HIV-Patienten unter Therapie mit Proteasehemmern, als auch die Gefahr einer erhöhten Rosuvastatin-Plasmakonzentration während dem Start und der Titrationsphase einer Rosuvastatin Aristo-Therapie, bei Patienten unter einer laufenden Behandlung mit Proteasehemmer, sorgfältig abgewogen werden. Die gleichzeitige Einnahme mit bestimmten Proteasehemmern wird nicht empfohlen, außer die Dosierung von Rosuvastatin Aristo 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, sollte die Behandlung mit dem Statin beendet werden.

Diabetes mellitus

Es liegen einige Hinweise vor, dass die Substanzklasse der Statine den Blutzuckerspiegel anheben und bei einigen Patienten, die ein hohes Risiko für eine zukünftige Diabetes-Entwicklung besitzen, eine Hyperglykämie verursachen kann, die einer Diabetes-Behandlung bedarf. Das Risiko wird durch die Senkung des vaskulären Risikos durch Statine aufgehoben und sollte kein Grund sein die Statintherapie zu beenden. Risikopatienten (Nüchternblutglukose von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sollten gemäß den nationalen Leitlinien sowie 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 Nüchternblutglukose von 5,6 bis 6,9 mmol/l.

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).

Lactoseintoleranz

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkung von Begleitmedikation auf Rosuvastatin

Transportproteinhemmer

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

Ciclosporin

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

Proteasehemmer

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 Proteasehemmern (300 mg Atazanavir/100 mg Ritonavir) mit einem 3-fachen bzw. 7-fachen Anstieg der Rosuvastatin AUC bzw. von C_{\max} verbunden. Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin Aristo und einigen Proteasehemmer-Kombinationen kann nach einer sorgfältigen Evaluierung und einer aufgrund des zu erwartenden Anstiegs der Rosuvastatin Exposition vorgenommenen Anpassung der Rosuvastatin Aristo- 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 Aristo und Gemfibrozil führte zu einem 2-fachen Anstieg der Rosuvastatin C_{\max} und AUC (siehe Abschnitt 4.4).

Basierend auf den Daten von spezifische 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 sollten außerdem mit der 5 mg-Dosis beginnen.

Ezetimib

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

Antazida

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

Erythromycin

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

Ticagrelor

Ticagrelor kann die renale Ausscheidung von Rosuvastatin beeinflussen, wodurch sich das Risiko einer Rosuvastatin-Akkumulation erhöht. Obwohl der genaue Mechanismus nicht bekannt ist, führte die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Rosuvastatin in einigen Fällen zu einer Abnahme der Nierenfunktion, erhöhten CPK-Werten und Rhabdomyolyse.

Cytochrom P-450-Enzyme

Ergebnisse aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zeigen, dass Rosuvastatin auf Cytochrom P-450-Isoenzyme weder hemmend noch induzierend wirkt. Außerdem ist Rosuvastatin ein schlechtes Substrat für diese Isoenzyme. Daher ist keine aus dem Cytochrom P-450 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 Aristo mit anderen Arzneimitteln, welche die Exposition von Rosuvastatin erhöhen, notwendig ist, sollte die Rosuvastatin Aristo 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 Aristo sollte so angepasst werden, dass die zu erwartende Rosuvastatin-Exposition jener einer täglichen Einnahme von 40 mg Rosuvastatin Aristo ohne Interaktionen nicht überschreitet, z. B. eine 20 mg-Dosis Rosuvastatin Aristo mit Gemfibrozil (1,9-facher Anstieg) und 10 mg-Dosis Rosuvastatin Aristo in Kombination mit Ritonavir/Atazanavir (3,1-facher Anstieg).

Wenn ein Arzneimittel die AUC von Rosuvastatin um weniger als das 2-Fache erhöht, muss die Anfangsdosis nicht verringert werden, aber Vorsicht ist geboten, wenn die Rosuvastatin Aristo Dosis auf über 20 mg erhöht wird.

Tabelle 1. Auswirkungen gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel 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 300 mg/Ritonavir 100 mg OD, 8 Tage	10 mg, Einzeldosis	3,1-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 einmal täglich, 7 Tage	2,1-fach ↑
Clopidogrel 300 mg Initialdosis, gefolgt von 75 mg alle 24 Stunden	20 mg, Einzeldosis	2-fach ↑
Gemfibrozil 600 mg 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, Abnahme als „↓“.

**Es wurden mehrere Interaktionsstudien mit unterschiedlichen Crestordosierungen 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; Fenofibart 67 mg TID, 7 Tage; Fluconazol 200 mg OD, 11 Tage; Fosamprenavir 700 mg/Ritonavir 100 mg BID, 8 Tage; Ketoconazol 200 mg BID, 7 Tage; Rifampin 450 mg OD 7 Tage; Silymarin 140 mg 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 Aristo oder eine Steigerung der Rosuvastatin Aristo 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 Aristo 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 Aristo und einem oralen Kontrazeptivum führte zu einem 26%igen bzw. 34%igen Anstieg der Ethinylestradiol- und Norgestrel-AUC. Diese erhöhten Plasmaspiegel sollten bei der Wahl der Dosis von oralen Verhütungsmitteln berücksichtigt werden. Es

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

Andere Arzneimittel

Digoxin

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

Fusidinsäure

Wechselwirkungsstudien mit Rosuvastatin und Fusidinsäure wurden nicht durchgeführt. Das Risiko einer Myopathie inklusive Rhabdomyolyse besteht bei gleichzeitiger Anwendung von systemischer Fusidinsäure mit Statinen. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt 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, sollte Rosuvastatin Aristo während der gesamten Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure abgesetzt werden. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Rosuvastatin Aristo 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 potenzielle Risiko aufgrund der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase größer als die Vorteile einer Behandlung während der Schwangerschaft. In Tierstudien wurde die toxische Wirkung auf die Reproduktionstoxizität nur begrenzt nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Wenn eine Patientin während der Behandlung des Produktes schwanger wird, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.

Rosuvastatin wird in die Milch 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 aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften unwahrscheinlich, dass Rosuvastatin diese Fähigkeiten beeinflusst. Wenn man aktiv am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient, sollte 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 Auflistung von Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen ist nach folgender Konvention definiert: häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1000$), 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 den Markteinführungen					
Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			Thrombozytopenie		
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Angioödem		
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>					Depression
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl			Polyneuropathie, Gedächtnisverlust	Periphere Neuropathie, Schlafstörungen (einschließlich Insomnie und Albträume), 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</i>			Erhöhte Lebertransaminasen	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</i>	Myalgie		Myopathie (einschließlich Myositis), Rhabdomyolyse, Lupus-ähnliches Syndrom, Muskelrisse	Arthralgie	Sehnen-erkrankungen, manchmal durch eine Ruptur verkompliziert, Immunvermittelte medierte nekrotisierende Myopathie
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>				Hämaturie	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				Gynäkomastie	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Asthenie				Ödeme

¹ Die Häufigkeit hängt vom Vorhandensein oder Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 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 Rotuvastatin 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.

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

Wirkungen auf die Skelettmuskulatur

Bei 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 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 Lungenkrankheit, vor allem bei Langzeittherapie, berichtet (siehe Abschnitt 4.4)

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

Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen, die Rosuvastatin über einen Zeitraum von 52 Wochen erhielten, wurde Creatinin Kinase 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 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 sollte der Patient symptomatisch behandelt und erforderlichenfalls unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Leberfunktionstests und CK-Werte sollten überwacht werden. Es ist unwahrscheinlich, dass eine 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-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 Aristo 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 von ApoB/ApoA-I.

Tabelle 3. Ansprechen auf die Behandlung von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa und IIb) (angepasste mittlere Veränderung vom Ausgangswert in Prozent)

Dosis	N	LDL-C	Gesamt-C	HDL-C	TG	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 einer Woche nach Beginn der Therapie erzielt und 90 % des maximalen Ansprechens wird in zwei Wochen erreicht. Ein maximales Ansprechen wird gewöhnlich in vier Wochen erreicht und bleibt danach erhalten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rosuvastatin Aristo 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 groß angelegten 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 zwei 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 eine koronare Herzerkrankung und repräsentiert daher nicht die Zielgruppe von Rosuvastatin 40 mg. Die 40 mg Dosis sollte 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 atherosklerotischen, 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-C-Konzentration 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 Hochrisiko-Patienten (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 Patientenjahre war 8,8. Die Gesamtsterblichkeit war in dieser Hochrisiko-Gruppe unverändert ($p = 0,193$). Im Zuge einer post-hoc-Analyse einer Subgruppe von Hochrisiko-Patienten (9302 Patienten insgesamt) mit einem basalen SCORE-Risiko ≥ 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 Patientenjahre war 5,1. Die Gesamtsterblichkeit war in dieser Hochrisiko-Gruppe 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, placebo-kontrollierten 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, 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, 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 von 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 %, $p = 0,024$) auf. 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, Gesamt-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 40 mg nach der Titration zeigte ein Patient eine weitere Abnahme des LDL-C (8,0%), Total-C (6,7%) und non-HDL-C (7,4%).

Während einer erweiterten Open-Label-Behandlung bei 9 dieser Patienten mit 20 mg 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 das medizinische Referenzprodukt mit Rosuvastatin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, primär kombinierter (gemischter) Dyslipidämie und zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Rosuvastatin wird größtenteils von der Leber aufgenommen, dem primären Ort der Cholesterinsynthese und 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-P-450 basierenden Metabolismus ist. CYP2C9 war das hauptsächlich beteiligte Isoenzym, 2C19, 3A4 und 2D6 waren in geringerem Ausmaß beteiligt. Die identifizierten Hauptmetaboliten sind N-Desmethyl- und Laktonmetaboliten. Der N-Desmethylmetabolit ist etwa 50 % weniger wirksam als Rosuvastatin, während die Laktonform als klinisch unwirksam angesehen wird. Mehr als 90 % der zirkulierenden HMG-CoA-Reduktase-Hemmaktivität 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 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 zweifache Erhöhung der durchschnittlichen AUC und C_{max} bei Asiaten (Japaner, Chinesen, Filipinos, Vietnamesen und Koreanern) 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.

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 ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) zeigten eine 3-fache Zunahme der Plasmakonzentration und eine 9-fache Erhöhung der N-Desmethylmetaboliten-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 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 Aristo 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 besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine spezifischen Tests bezüglich der Auswirkung auf die hERG-Kaliumkanäle evaluiert. Die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden zwar nicht in klinischen Studien, jedoch bei Tieren, die einer Studien-adäquaten - und somit für den klinischen Gebrauch möglicherweise relevanten - Dosis ausgesetzt waren, beobachtet: In Toxizitätsstudien mit wiederkehrender Dosierung wurden vermutlich durch die pharmakologische Wirkung von Rosuvastatin bedingte histopathologische Veränderungen in der Leber von Mäusen und Ratten bzw. in einem geringeren Ausmaß mit Auswirkungen auf die Gallenblase von Hunden beobachtet. Es wurden keine ähnlich gearteten Veränderungen bei Affen festgestellt. Des Weiteren wurde eine toxische Reaktion in den Hoden von Affen, und bei einer höheren Dosierung in jenen von Hunden beobachtet. Bei Ratten wurde eine Reproduktionstoxizität nach einer Gabe an die Muttertiere von toxischen Dosen, deren systemische Exposition um ein Vielfaches höher als der therapeutische Expositionslevel waren, beobachtet. Die Auswirkungen waren eine Reduktion von Gewicht und Anzahl der geborenen bzw. überlebenden Jungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
wasserfreies Siliciumdioxid
Crospovidon
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Rosuvastatin Aristo 5 mg Filmtabletten

Opadry II Gelb 33K12488 enthält:

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Lactose-Monohydrat
Triacetin
gelbes Eisenoxid (E 172)

Rosuvastatin Aristo 10 mg Filmtabletten

Opadry II Pink 33K94423 enthält:

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Lactose-Monohydrat
Triacetin
rotes Eisenoxid (E 172)

Rosuvastatin Aristo 20 mg Filmtabletten

Opadry II Pink 33K94423 enthält:

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Lactose-Monohydrat
Triacetin
rotes Eisenoxid (E 172)

Rosuvastatin Aristo 40 mg Filmtabletten

Opadry II Pink 33K94424 enthält:

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Lactose-Monohydrat
Triacetin
rotes Eisenoxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA-Al-PVC/Al-Blister.
Packungsgrößen: 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: +49 30 71094-4200
Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Rosuvastatin Aristo 5 mg Filmtabletten:	137910
Rosuvastatin Aristo 10 mg Filmtabletten:	137911
Rosuvastatin Aristo 20 mg Filmtabletten:	137913
Rosuvastatin Aristo 40 mg Filmtabletten:	137912

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03.10.2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04.07.2022

10. STAND DER INFORMATION

04/2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig