CRESTOR 10 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält: 10 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatincalcium) und 91,3 mg Lactose-Monohydrat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Crestor 5 mg-Filmtabletten:
Runde, gelbfarbene Tabletten, mit der Prägung „ZD4522“ und „5“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Crestor 10 mg-Filmtabletten:
Runde, rosafarbene Tabletten, mit der Prägung „ZD4522“ und „10“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Crestor 20 mg-Filmtabletten:
Runde, rosafarbene Tabletten, mit der Prägung „ZD4522“ und „20“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Crestor 40 mg-Filmtabletten:
Ovale, rosafarbene Tabletten, mit der Prägung „ZD4522“ auf einer Seite und „40“ auf der anderen 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.
Homozygote familiäre 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 sollte. Die Dosierung sollte individuell an das Therapieziel und das Ansprechen des Patienten angepasst werden, wobei die gültigen Therapierichtlinien herangezogen werden sollten.
Die Einnahme von Crestor 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 sollten 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) sollte 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 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 sollte nur von Spezialisten durchgeführt werden.

Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren (Tanner-Stadium < II-V)
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, sollte die Titration bei pädiatrischen Patienten

gemäß ihrer individuellen Reaktion und Tolerabilität erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Kinder und Jugendliche sollten auf eine standardisierte cholesterinsenkende Diät eingestellt werden, bevor eine Behandlung mit Rosuvastatin begonnen wird. Diese Diät sollte während der Behandlung mit Rosuvastatin fortgeführt werden.
Erfahrungen bei Kindern mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie sind auf eine kleine Anzahl von Kindern im Alter zwischen 8 und 17 Jahren begrenzt.
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 Crestor 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 Crestor bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist für alle Dosen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 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 sollte eine Bewertung der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Es gibt keine Erfahrung bei Patienten mit Child-Pugh Scores über 9. Crestor 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 Crestor 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 Transporterproteine (z.B. OATP1B1 und BCRP). Das Risiko einer Myopathie (inklusive Rhabdomyolyse) erhöht sich, wenn Crestor 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, sollten andere Medikamente in Betracht gezogen werden und falls notwendig, die Therapie mit Crestor vorübergehend unterbrochen werden. In Situationen in welchen eine Begleittherapie dieser Arzneimitteln mit Crestor unvermeidbar ist, sollte eine Nutzen-Risiko-Abschätzung, sowie eine Anpassung der Crestor-Dosis erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Crestor ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Rosuvastatin oder einen der 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 (Creatinine Clearance <30 ml/min),
- bei Patienten mit Myopathie,
- 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 (Creatinine 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 Abschnitt 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 Crestor, 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, sollte in Betracht gezogen werden.

Wirkungen auf die Skelettmuskulatur

Bei mit Crestor 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 Crestor 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 (>5xULN), sollte 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 sollte Crestor 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 sollten angewiesen werden, unerklärlichen Muskelschmerz, Schwäche oder Krämpfe unverzüglich zu melden, insbesondere, wenn sie mit Unwohlsein oder Fieber verbunden sind. Die CK-Spiegel sollten bei diesen Patienten gemessen werden. Die Therapie muss abgebrochen werden, wenn die CK-Spiegel deutlich erhöht (>5xULN) oder wenn die muskulären Symptome schwer sind und täglich Beschwerden verursachen (selbst wenn die CK-Werte ≤5xULN sind). Wenn die Symptome nachlassen und die CK-Werte auf Normalwerte zurückgehen, kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit Crestor 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 klinischen Studien zeigte die Behandlung mit Crestor 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, An-

timycotika 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 Crestor und Gemfibrozil nicht empfohlen. Der Vorteil von weiteren Änderungen der Lipidspiegel durch gemeinsame Gabe von Crestor und Fibraten oder Niacin sollte 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).
Die Kombination von Rosuvastatin und Fusidinsäure wird nicht empfohlen. Es gab Berichte über Rhabdomyolysis (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten die diese Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5).
Crestor 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.

Wirkungen auf die Leber

So wie andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer sollte Crestor bei Patienten mit übermäßigem Alkoholkonsum und/oder einer Lebererkrankung in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn mit Crestor sowie drei Monate nach Behandlungsbeginn Leberfunktionstests durchzuführen. Crestor 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, sollte die zugrunde liegende Erkrankung behandelt werden, bevor eine Therapie mit Crestor 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 sollte sowohl der Nutzen durch den lipidsenkenden Effekt von Crestor bei HIV-Patienten unter Therapie mit Protease-Hemmern, als auch die Gefahr einer erhöhten Rosuvastatin Plasmakonzentration während dem Start und der Titrationsphase einer Crestor-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 Crestor wird entsprechend angepasst. (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5)

Lactose Intoleranz

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

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 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 (Nüchternglukose 5,6 bis 6,9 mmol/L bzw. 101 bis 124 mg/dl, BMI >30kg/m^2, erhöhte Triglyzeride, Hypertonie) sollten 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).

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 Crestor 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 Crestor und Ciclosporin waren die Rosuvastatin AUC Werte im Durchschnitt 7-mal höher als die bei gesunden Probanden beobachteten (siehe Tabelle 1). Crestor 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 Cmax verbunden. Die gleichzeitige Anwedung von Crestor und einigen Protease-Hemmer-Kombinationen kann nach einer sorgfältigen Evaluierung und einer aufgrund des zu erwartenden Anstiegs der Rosuvastatin Exposition vorgenommenen Anpassung der Crestor-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 Crestor 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 sollten außerdem mit der 5 mg-Dosis beginnen.

Ezetimib: Die gleichzeitige Anwendung von Crestor 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 Crestor und Ezetimib nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antacida: Die gleichzeitige Verabreichung von Crestor 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 Crestor verabreicht wurde. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung wurde nicht untersucht.

Erythromycin: Die gleichzeitige Einnahme von Crestor und Erythromycin führte zu einer 20%igen Abnahme der AUC und zu einer 30%igen Senkung der Cmax von Rosuvastatin. Diese Wechselwirkung dürfte durch eine Zunahme der Darmmotilität, ausgelöst durch Erythromycin, verursacht werden.

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

Wechselwirkungen, welche eine Rosuvastatin-Dosisanpassung notwendig machen (siehe auch Tabelle 1): Falls eine gleichzeitige Verabreichung von Crestor mit anderen Arzneimitteln, welche die Exposition von Rosuvastatin erhöht, notwendig ist, sollte die Crestor-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 Crestor sollte so angepasst werden, dass die zu erwartende Rosuvastatin-Exposition jene einer täglichen Einnahme von 40 mg Crestor ohne Interaktionen nicht überschreitet, zum Beispiel eine 20 mg Dosis Crestor mit Gemfibrozil (1,9-facher Anstieg) und 10 mg Crestor in Kombination mit Ritonavir/Atazanavir (3,1-facher Anstieg).

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

Dosis der, die Interaktion verursachenden Begleitmedikation	***Rosuvastatin Dosierungschema***	***Veränderung der Rosuvastatin AUC****
Ciclosporin 75 mg BID bis 200 mg BID, 6 Monate	10 mg OD, 10 Tage	7,1-fach ↑

Atazanavir 300mg/Ritonavir 100 mg OD, 8 Tage	10 mg, Einzeldosis	3,1-fach ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 Tage	10 mg, Einzeldosis	2,8-fach ↑
Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg BID, 17 Tage	20 mg OD, 7 Tage	2,1-fach ↑
Clopidogrel 300 mg Initialdosis, gefolgt von 75 mg nach 24 Stunden	20 mg, Einzeldosis	2-fach ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	1,9-fach ↑
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 ↑**
Fosamprenavir 700 mg/Ritonavir 100 mg BID, 8 Tage	10 mg, Einzeldosis	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 Tage	40 mg, 7 Tage	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 Tage	10 mg, Einzeldosis	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 Tage	10 mg, 7 Tage	↔
Rifampicin 450 mg OD, 7 Tage	20 mg, Einzeldosis	↔
Ketoconazol 200 mg BID, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	↔
Fluconazol 200 mg OD, 11 Tage	80 mg Einzeldosis	↔
Erythromycin 500 mg QID, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 Tage	20 mg, Einzeldosis	47% ↓

* Die mit x-fach angegebenen Daten repräsentieren ein einfaches Verhältnis zwischen der Kombination mit der Begleitmedikation und der alleinigen Rosuvastatin-Einnahme. Daten, die als % angegeben sind, repräsentieren den %-mäßigen Unterschied im Vergleich zur alleinigen Rosuvastatin Einnahme.
Anstieg wird als "↑" dargestellt, keine Veränderung als "↔", Abnahme als "↓".

** Es wurden mehrere Interaktionsstudien mit unterschiedlichen Crestordosierungen durchgeführt, die Tabelle zeigt das Verhältnis mit der höchsten Signifikanz

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

Wechselwirkungen von Rosuvastatin mit anderen Arzneimitteln

Vitamin K-Antagonisten: Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern kann der Beginn der Behandlung mit Crestor oder eine Steigerung der Crestor-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 Crestor-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 Crestor 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 Crestor 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. Wie bei anderen Statinen, wurde über muskulär bedingte Ereignisse, einschließlich Rhabdomyolyse, in Erfahrungen nach der Markteinführung mit Rosuvastatin und Fusidinsäure berichtet. Daher wird die Kombination von Rosuvastatin und Fusidinsäure nicht empfohlen. Wenn sie nicht vermeidbar sind, sollten die Patienten aufmerksam überwacht werden.

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

Crestor ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden. Da Cholesterin und andere Produkte der Cholesterinbiosynthese notwendig für die Entwicklung des Fötus sind, ist das potentielle Risiko aufgrund der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase größer als die Vorteile einer Behandlung während der Schwangerschaft.

In Tierstudien wurde die toxische Wirkung von Crestor auf die Reproduktionstoxizität nur begrenzt nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Wenn eine Patientin während der Behandlung mit Crestor schwanger wird, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.

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

in die menschliche Muttermilch übertritt. (Siehe Abschnitt 4.3).

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

Es wurden keine Studien durchgeführt, um den Einfluss von Crestor 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 Crestor diese Fähigkeit 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 Crestor beobachteten Nebenwirkungen sind gewöhnlich leicht und vorübergehend. In kontrollierten klinischen Studien brachen weniger als 4% der mit Crestor 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 Markteinführungen, dar. Die unten aufgelisteten Nebenwirkungen sind nach ihrer Häufigkeit und der Systemorganklasse (SOC) gereiht.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist nach folgender Konvention definiert:

Häufig (≥1/100 bis <1/10); Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); Selten (≥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

Systemorganklasse	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem		
Endokrine Erkrankungen	Diabetes mellitus				
Psychiatrische Erkrankungen					Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl			Polyneuropathie, Gedächtnisverlust	Periphere Neutropathie, Schlafstörungen (einschließlich Insomnie und Albträume)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Husten, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Verstopfung, Übelkeit, Bauchschmerzen		Pankreatitis		Diarrhöe
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Lebertransaminasewerte	Gelbsucht, Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Flüchtiger Hautausschlag, Urtikaria			Stevens-Johnson-Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie		Myopathie (einschließlich, Myositis), Rhabdomyolyse	Arthralgie	Sehnenerkrankungen, manchmal durch eine Ruptur verkompliziert Immunvermit-

					telte mediierte 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 ≥5,6 mmol/L, BMI >30 kg/m^2, erhöhten Triglyzeriden, Hypertonieanamnese) ab.

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

Wirkungen auf die Nieren:

Mit Teststreifen diagnostizierte Proteinurie meist tubulärer Genese wurde bei Patienten, die mit Crestor 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 Crestor behandelt wurden, beobachtet. Daten von klinischen Studien haben gezeigt, dass die Häufigkeit gering ist.

Wirkungen auf die Skelettmuskulatur:

Bei mit Crestor 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 (>5xULN), muss die Behandlung abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungen auf die Leber:

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern wurde ein dosisabhängiger Anstieg der Serumtransaminasen 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 >10xULN und Muskelsymptome nach Leibesübungen oder gesteigerter körperlicher Aktivität häufiger beobachtet als in klinischen Studien mit Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4). Ansonsten war das Sicherheitsprofil von Rosuvastatin bei Kindern und Jugendlichen ähnlich verglichen mit Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5
AT-1200 Wien
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 unterstützenden Maßnahmen ergriffen werden. Leberfunktionstests und CK-Werte sollten überwacht werden. Es ist unwahrscheinlich, dass Hämodialyse von Nutzen ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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

Crestor 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). Crestor 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

Crestor 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 Crestor 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 Crestor 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 mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie auf ihr Ansprechen auf Crestor-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 Crestor, 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 ein Mal täglich entweder 40 mg Rosuvastatin oder Plazebo. Rosuvastatin verlangsamte den Zuwachs der maximalen Intima-Media-Dicke (CIMT) an 12 Messpunkten der Karotiden im Vergleich zu Plazebo 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 Plazebo +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 Crestor 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 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 Plazebogruppe 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 ≥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 häufigste 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).
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rosuvastatin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorla-

ge von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, primär kombinierter (gemischter) Dyslipidämie und zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Rosuvastatin wird großteils von der Leber aufgenommen, dem primären Ort der Cholesterinsynthese und LDL-C-Clearance. Das Verteilungsvolumen von Rosuvastatin beträgt ca. 134 l. Ungefähr 90% von Rosuvastatin wird an Plasmaproteine, vor allem an Albumin, gebunden.

Metabolisierung

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

Ausscheidung

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 von Kinder und Jugendlichen mit heterozygoter, familiärer Hypercholesterinämie scheint ähnlich oder niedriger als bei erwachsenen Patienten mit Dyslipidämie zu sein (siehe “Pädiatrische Patientengruppen” unten).

Rasse

Pharmakokinetische Studien zeigen eine annährend 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.

Niereninsuffizienz

In einer Studie mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unterschiedlichen Schweregrades hatte eine leichte bis mäßige Nierenerkrankung keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Rosuvastatin oder des N-Desmethylmetaboliten. Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung (CrCl <30ml/min) zeigten eine 3-fache Zunahme der Plasmakonzentration und eine 9-fache Erhöhung der N-Desmethylmetabolitkonzentration im Vergleich zu gesunden Probanden. 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 Leberfunktionstörungen gab es keine Hinweise auf eine erhöhte Rosuvastatin-Belastung bei Patienten mit Child-Pugh Scores von 7 oder darunter. Jedoch zeigten zwei Patienten (Child-Pugh Scores von 8 und 9) eine Erhöhung der systemischen Exposition um mindestens das 2-fache im Vergleich zu Patienten mit niedrigeren Child-Pugh Scores. Es gibt keine Erfahrung bei Patienten mit Child-Pugh Scores über 9.

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 Crestor 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 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:

Lactose-Monohydrat
mikrokristalline Cellulose
Tricalciumphosphat
Crospovidon
Magnesiumstearat

Tablettenhülle:

Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Triacetin
Titandioxid (E171)
Eisenoxid gelb (E172) (5 mg-Filmtabletten)
Eisenoxid rot (E172) (10 mg, 20 mg und 40 mg-Filmtabletten)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blister: Nicht über 30 C lagern. In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

HDPE-Flaschen: Nicht über 30 C lagern. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 mg, 10 mg, 20 mg und 40 mg:

Blister aus Aluminiumlaminat/Aluminiumfolie zu 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 und 100 Tabletten und HDPE-Behältnis zu 30 und 100 Tabletten.

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

AstraZeneca Österreich GmbH,
Schwarzenbergplatz 7,
A-1037 Wien
E-Mail: info.at@astrazeneca.com

8. Zulassungsnummer

1–24882

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. März 2003 / 6. November 2012

10. Stand der Information

Februar 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig