Zusammenfassung der Produkteigenschaften

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Zahron 20 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 20 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Hemicalcium).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 182.880 mg Lactose-Monohydrat.

3. Darreichungsform

Filmtablette.
Runde, bikonvexe, dunkelrosa Tabletten, , mit der Prägung „20“ auf einer Seite.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Hypercholesterinämie

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Der Patient sollte vor Behandlungsbeginn eine übliche cholesterinsenkende Diät erhalten, die während der Behandlung fortgesetzt werden sollte. Die Dosierung sollte individuell entsprechend dem Therapieziel und dem Ansprechen des Patienten erfolgen, wobei die gültigen Therapierichtlinien herangezogen werden sollten.

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

Behandlung von Hypercholesterinämie
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg oder 10 mg oral, einmal täglich. Diese Empfehlung gilt sowohl bei Neueinstellungen von Patienten auf Statine als auch bei Patienten, die von anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern umgestellt werden. Bei der Wahl der Anfangsdosis sollten der individuelle Cholesterinwert, ein zukünftiges Herz-Kreislauf- Risiko sowie das potenzielle Nebenwirkungsrisiko

berücksichtigt werden (siehe unten). Wenn erforderlich kann eine Dosisanpassung auf die nächsthöhere Dosis nach 4 Wochen erfolgen (siehe Abschnitt 5.1).

Angesichts der erhöhten Melderate von Nebenwirkungen bei einer Dosis von 40 mg im Vergleich zu niedrigeren Dosierungen (siehe Abschnitt 4.8) sollte letztlich eine Titration auf 30mg oder auf eine Maximaldosis von 40mg pro Tag nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie mit hohem kardiovaskulärem Risiko (besonders bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie) in Betracht gezogen werden, die das angestrebte Therapieziel mit 20 mg Rosuvastatin pro Tag nicht erreichen und bei denen routinemäßige Kontrollen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Überwachung durch einen Spezialisten wird zu Beginn der Anwendung der 40-mg-Dosierung von Rosuvastatin empfohlen

Prevention of cardiovascular events
In the cardiovascular events risk reduction study, the dose used was 20 mg daily (see Section 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)

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. 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. Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 20 mg wurden bei dieser Gruppe nicht untersucht.

Gemäss den pädiatrischen Therapieempfehlungen, 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.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie ist die empfohlene Maximaldosis 20 mg einmal täglich.
Die übliche Anfangsdosis beträgt 5 bis 10 mg einmal täglich, je nach Alter, Gewicht und Vorbehandlung mit Statinen.
Die Auftitrierung sollte bei pädiatrischen Patienten in Abhängigkeit von individuellem Ansprechen und Verträglichkeit erfolgen, so wie es die pädiatrischen Therapieempfehlungen vorgeben (siehe Abschnitt 4.4). Sowohl Kinder als auch Jugendliche sind vor Therapiebeginn mit Rosuvastatin auf eine cholesterinsenkende Standarddiät zu setzen. Diese Diät sollte während der Therapie fortgeführt werden.

Erfahrungen mit der Anwendung anderer Dosierungen als 20 mg täglich in dieser Population sind begrenzt.

40mg Tabletten sind 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 Zahron bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen.

Anwendung bei älteren Patienten
Für Patienten über 70 Jahre wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Davon abgesehen ist eine altersabhängige Dosisanpassung nicht erforderlich.

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

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

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

Genetischer Polymorphismus
Es sind bestimmte Arten von genetischem Polymorphismus bekannt, die zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin führen können (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten, denen bekannt ist, dass sie solche spezifischen Arten von Polymorphismen haben, wird eine niedrigere Tagesdosis Rosuvastatin empfohlen.

Dosierung bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie
Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie ist 5 mg (siehe Abschnitt 4.4).
Die Dosis 40 mg ist bei einigen dieser Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Begleittherapie
Rosuvastatin ist ein Substrat verschiedener Transportproteine (z. B. OATP1B1 und BCRP). Das Risiko für eine Myopathie (einschließlich Rhabdomyolyse) ist erhöht, wenn Rosuvastatin gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln angewendet wird, die die Plasmakonzentration von Rosuvastatin aufgrund von Wechselwirkungen mit diesen Transportproteinen erhöhen können (z. B. Ciclosporin und bestimmte Proteasehemmer, einschließlich Kombinationen von Ritonavir mit Atazanavir, Lopinavir und/oder Tipranavir; siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Wenn möglich, sollte die Anwendung alternativer Arzneimittel in Erwägung gezogen werden und, wenn nötig, eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung mit Rosuvastation erwogen werden. In Situationen, in denen die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Rosuvastatin nicht vermieden werden kann, sollten Nutzen und Risiko der gleichzeitigen Behandlung sowie Anpassungen der Rosuvastatin-Dosis sorgfältig geprüft werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Zahron ist kontraindiziert bei Patienten:

- mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Rosuvastatin oder einem der sonstigen Bestandteile, die in Abschnitt 6.1 aufgelistet sind,
- mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten und dauerhaften Erhöhung der Serumtransaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serumtransaminase-Konzentration auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes (ULN),
- mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min),
- mit Myopathie,
- bei Patienten die gleichzeitig eine Kombination von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir erhalten (siehe Abschnitt 4.5),
- bei gleichzeitiger Behandlung mit Ciclosporin,

während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden.

Die Dosis 40 mg ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren sind unter anderem:
- mittelschwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
- Schilddrüsenunterfunktion
- erbliche Muskelerkrankungen in der persönlichen oder familiären Anamnese
- muskelschädigende Wirkungen bei einer frühere Einnahme eines Fibrates oder eines anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmers
- Alkoholmissbrauch
- Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können
- asiatische Abstammung
- gleichzeitige Anwendung von Fibraten
  (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wirkungen auf die Nieren
Eine mit Teststreifen diagnostizierte Proteinurie, meist tubulärer Genese, wurde bei Patienten beobachtet, die mit höheren Dosen Rosuvastatin, insbesondere mit der 40-mg-Dosierung, behandelt wurden. Sie war in den meisten Fällen vorübergehend oder intermittierend. Es wurde nicht nachgewiesen, dass die Proteinurie ein Anzeichen für eine akute oder fortschreitende Erkrankung der Nieren ist (siehe Abschnitt 4.8).
Nach der Markteinführung wurden schwerwiegende renale Nebenwirkungen für die Dosis 40 mg häufiger gemeldet.
Eine Beurteilung der Nierenfunktion als Teil der routinemäßigen Überwachung von Patienten, die mit einer Dosis von 40 mg behandelt werden, sollte in Betracht gezogen werden.

Wirkungen auf die Skelettmuskulatur
Bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, wurde bei allen Dosierungen über Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur, z. B. Myalgie, Myopathie und selten Rhabdomyolyse berichtet, insbesondere bei Dosierungen von mehr als 20 mg. Nach der Anwendung von Ezetimib in Kombination mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern wurden sehr seltene Fälle von Rhabdomyolyse beobachtet. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.5) und bei der gleichzeitigen Anwendung ist daher Vorsicht geboten.
Wie auch bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern ist bei Rosuvastatin die nach der Markteinführung registrierte Meldehäufigkeit für Rhabdomyolysen bei einer Dosis von 40 mg erhöht.

Creatinkinase-Bestimmung
Die Konzentration der Creatinkinase (CK) sollte nicht nach schweren körperlichen Anstrengungen gemessen werden oder wenn andere mögliche Ursachen für einen CK-Anstieg vorliegen, die die Interpretation der Messwerte verfälschen können. Falls die CK-Ausgangswerte zu Beginn der Behandlung wesentlich erhöht sind (um mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes), sollte innerhalb von 5 bis 7 Tagen eine Messung zur Bestätigung der Ergebnisse durchgeführt werden. Wenn der Wiederholungstest CK-Ausgangswerte, die größer als das 5-Fache des oberen Normwertes sind, bestätigt, sollte die Behandlung nicht begonnen werden.

Vor der Behandlung
Wie auch andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer sollte Zahron bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Myopathie/Rhabdomyolyse nur mit Vorsicht verschrieben werden. Solche Faktoren sind unter anderem:
- Nierenfunktionsstörung
- Schilddrüsenunterfunktion
- erbliche Muskelstörungen in der persönlichen oder familiären Anamnese
- muskelschädigende Wirkungen durch eine frühere Einnahme eines Fibrates oder eines anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmers
- Alkoholmissbrauch
- Alter über 70 Jahre
- Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.2)
- gleichzeitige Anwendung von Fibraten

Bei solchen Patienten muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt werden. Eine klinische Überwachung wird empfohlen. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant (um mehr als das 5- Fache) über dem oberen Normwert liegen, sollte die Behandlung nicht begonnen werden.
should not be started.

Während der Behandlung
Die Patienten sollten aufgefordert werden, Muskelschmerzen mit ungeklärter Ursache, Muskelschwäche oder -krämpfe unverzüglich zu melden, insbesondere wenn diese mit Unwohlsein oder Fieber einhergehen. Die CK-Werte sollten bei diesen Patienten bestimmt werden. Die Therapie sollte abgebrochen werden, wenn die CK-Werte wesentlich erhöht sind (um mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes) oder wenn die muskulären Symptome starke und tägliche Beschwerden verursachen (selbst, wenn die CK-Werte ≤ das 5-Fache des oberen Normwertes betragen).
Wenn die Symptome abklingen und die CK-Werte wieder im Normbereich liegen, kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit Zahron oder einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer in der niedrigsten Dosierung unter aufmerksamer Kontrolle in Betracht gezogen werden.
Eine routinemäßige Kontrolle der CK-Werte bei asymptomatischen Patienten ist nicht erforderlich.
Sehr selten wurde über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM) während oder nach der Behandlung mit Statinen, einschließlich Rosuvastatin, berichtet. IMNM charakterisiert sich klinisch durch eine proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Creatinkinase-Werte, die auch nach Absetzen der Statinbehandlung fortbestehen.

In klinischen Studien gab es bei der geringen Anzahl von Patienten, die mit Rosuvastatin zusammen mit einem weiteren Medikament behandelt wurden, keine Hinweise auf eine verstärkte Wirkung auf die Skelettmuskulatur. Eine erhöhte Inzidenz von Myositis und Myopathie wurde jedoch bei jenen Patienten beobachtet, die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer zusammen mit Fibrinsäurederivaten, einschließlich Gemfibrozil, Ciclosporin, Nikotinsäure, Azol-Antimykotika, Proteasehemmern oder Makrolidantibiotika erhielten. Gemfibrozil erhöht das Risiko einer Myopathie, wenn es gemeinsam mit bestimmten HMG-CoA-Reduktase-Hemmern gegeben wird. Daher wird die Kombination von Rosuvastatin und Gemfibrozil nicht empfohlen. Der Vorteil einer weiteren Reduktion der Lipidwerte durch eine gemeinsame Anwendung von Rosuvastatin und Fibraten oder Niacin sollte sorgfältig gegen das potenzielle Risiko solcher Kombinationen abgewogen werden. Die 40-mg-Dosierung ist bei gleichzeitiger Anwendung von Fibraten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Zahron darf nicht zusammen mit systemischen Formulierungen von Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung einer Fusidinsäure-Behandlung angewendet werden. Bei Patienten, bei denen die systemische Anwendung von Fusidinsäure als unerlässlich angesehen wird, sollte die Behandlung mit einem Statin für die Dauer der Fusidinsäure-Behandlung unterbrochen werden. Es liegen Berichte über Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten vor, die Fusidinsäure und Statine in Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Patienten sollte geraten werden, umgehend einen Arzt zu konsultieren, wenn bei ihnen Symptome wie Muskelschwäche, - schmerzen oder -empfindlichkeit auftreten.

Die Statintherapie kann nach Ablauf von 7 Tagen nach der letzten Fusidinsäure-Dosis wiederaufgenommen werden. In Ausnahmesituationen, bei denen eine längere Therapiedauer mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, z. B. bei der Behandlung von schweren Infektionen, sollte die Notwendigkeit einer gleichzeitigen Behandlung von Zahron und Fusidinsäure nur je nach Fall und unter aufmerksamer medizinischer Überwachung erwogen werden.
Zahron sollte nicht bei Patienten mit akuten schweren Erkrankungen angewendet werden, die das Auftreten einer Myopathie begünstigen oder zur Entwicklung einer Niereninsuffizienz als Folge einer Rhabdomyolyse prädisponieren (z. B. Sepsis, Hypotonie, größere chirurgische Eingriffe, Trauma, schwere Stoffwechsel-, endokrine und Elektrolytstörungen oder unkontrollierte epileptische Anfälle).

Wirkungen auf die Leber
So wie auch andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer sollte Zahron mit Vorsicht bei Patienten mit erheblichem Alkoholkonsum und/oder einer Lebererkrankung in der Anamnese angewendet werden. Es wird empfohlen, vor sowie drei Monate nach Behandlungsbeginn Leberfunktionstests durchzuführen. Zahron sollte abgesetzt oder in der Dosierung reduziert werden, wenn die Serumtransaminasen-Konzentration auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes ansteigt. Die nach Markteinführung registrierte Meldehäufigkeit für schwerwiegende hepatische Ereignisse (hauptsächlich erhöhte Lebertransaminase-Werte) war bei Anwendung der Dosis 40 mg erhöht. Bei Patienten mit sekundärer Hypercholesterinämie, in Folge einer Hypothyreose oder eines nephrotischen Syndroms, sollte die zugrundeliegende Erkrankung behandelt werden, bevor eine Therapie mit Zahron begonnen wird.

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

Proteasehemmer
Eine erhöhte systemische Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin wurde bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Rosuvastatin und verschiedene Proteasehemmer in Kombination mit Ritonavir erhielten. Es sollte sowohl der Nutzen der Lipidsenkung durch die Anwendung von Rosuvastatin bei HIV-Patienten, die mit Proteasehemmern behandelt werden, berücksichtigt werden, als auch die potenzielle Erhöhung der Rosuvastatin-Plasmakonzentration, wenn die Behandlung mit Rosuvastatin bei Patienten begonnen oder hochtitriert wird. Die gleichzeitige Einnahme mit bestimmten Proteasehemmern wird nicht empfohlen, es sei denn, die Rosuvastatin-Dosis wird angepasst (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Lactoseintoleranz
Patienten mit seltener angeborener Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Interstitielle Lungenkrankheit
Bei einigen Statinen wurde, besonders bei Langzeittherapie, in Ausnahmefällen über eine interstitielle Lungenkrankheit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Beschwerden wie Dyspnoe, unproduktiver Husten und Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes (Erschöpfung, Gewichtsverlust und Fieber) können dabei auftreten. Wenn vermutet wird, dass ein Patient eine interstitielle Lungenkrankheit entwickelt hat, sollte die Statintherapie abgebrochen werden.

Diabetes mellitus
Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate Diabetes-Behandlung erfordert. Die Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine überwiegt jedoch dieses Risiko und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m2, erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sollten sowohl klinisch als auch in Bezug auf Laborwerte in Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien kontrolliert werden.

Bei der JUPITER-Studie betrug die gemeldete Gesamthäufigkeit von Diabetes mellitus 2,8% bei Rosuvastatin und 2,3% bei Placebo, hauptsächlich bei Patienten mit Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l.

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

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

Kinder und Jugendliche
Die Beurteilung des Längenwachstums (Körpergröße), Gewichts, BMI (Body Mass Index) und sekundärer Geschlechtsmerkmale 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 über einen Zeitraum von 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 intensiven körperlichen Aktivitäten häufiger beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln auf Rosuvastatin

Transportproteinhemmer: Rosuvastatin ist ein Substrat bestimmter Transportproteine, einschließlich des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1 und des Effluxtransporters BCRP. Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Arzneimitteln, die diese Transportproteine inhibieren, führt möglicherweise zu erhöhten Rosuvastatin-Plasmakonzentrationen und zu einem erhöhten Myopathie-Risiko (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5 Tabelle 1).

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

Proteasehemmer: Obwohl der genaue Mechanismus der Wechselwirkung unbekannt ist, kann die gleichzeitige Anwendung von Proteasehemmern die Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin stark erhöhen (siehe Tabelle 1). So war beispielsweise in einer pharmakokinetischen Studie die gleichzeitige Anwendung von 10 mg Rosuvastatin und einem Kombinationsprodukt aus zwei Proteasehemmern (300 mg Atazanavir/100 mg Ritonavir) bei gesunden Probanden mit einem etwa 3-fachen Anstieg der AUC und 7-fachen Anstieg der C_{max} von Rosuvastatin verbunden. Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und einigen Proteasehemmer-Kombinationen kann in Betracht gezogen werden, wenn zuvor eine auf der erwarteten Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin basierende Dosisanpassung von Rosuvastatin sorgfältig berücksichtigt wurde (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5 Tabelle 1).

Gemfibrozil und andere lipidsenkende Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Gemfibrozil führte zu einem 2-fachen Anstieg der C_{max} und der AUC von Rosuvastatin (siehe Abschnitt 4.4).
Auf Grundlage von Ergebnissen spezifischer Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen sind keine relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Fenofibrat zu erwarten, jedoch kann eine pharmakodynamische Wechselwirkung auftreten. Gemfibrozil, Fenofibrat, andere Fibrate und lipidsenkende Dosierungen (von 1 g/Tag und höher) von Niacin (Nikotinsäure) erhöhen das Risiko einer Myopathie, wenn sie gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern gegeben werden, wahrscheinlich, weil sie eine Myopathie hervorrufen können, wenn sie allein gegeben werden. Die Dosis 40 mg ist bei gleichzeitiger Anwendung von Fibraten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Diese Patienten sollten ebenfalls mit der Dosis 5 mg beginnen.

Ezetimib
Die gleichzeitige Anwendung von 10 mg Rosuvastatin und 10 mg Ezetimib führte zu einem 1,2-fachen Anstieg der AUC von Rosuvastatin bei Patienten mit einer Hypercholesterinämie (Tabelle 1). In Bezug auf mögliche Nebenwirkungen kann jedoch eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Rosuvastatin und Ezetimib nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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 sind keine Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten, die auf einem durch Cytochrom P-450 vermittelten Metabolismus basieren. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Rosuvastatin und Fluconazol (einem Inhibitor on CYP2C9 und CYP3A4) oder Ketoconazol (einem Inhibitor von CYP2A6 und CYP3A4) beobachtet.

Wechselwirkungen, die eine Dosisanpassung von Rosuvastatin erforderlich machen (siehe auch Tabelle 1)
Wenn es erforderlich ist, Rosuvastatin zusammen mit anderen Arzneimitteln anzuwenden, die dafür bekannt sind, die Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin zu erhöhen, sollte eine Anpassung der Rosuvastatin-Dosis erfolgen. Wenn eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit (AUC) um das etwa 2-Fache oder höher erwartet wird, sollte die Behandlung mit einer 5mg Dosis einmal täglich begonnen werden. Die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin sollte so angepasst werden, dass die erwartete Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin die einer 40mg Tagesdosis von Rosuvastatin (wenn Rosuvastatin nicht zusammen mit Arzneimitteln eingenommen wird, die Wechselwirkungen hervorrufen) voraussichtlich nicht überschreitet, z. B. eine 20mg Dosis Rosuvastatin mit Gemfibrozil (1,9-fache Erhöhung) und eine 10mg Dosis Rosuvastatin mit einem Atazanavir/Ritonavir-Kombinationspräparat (3,1-fache Erhöhung).

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

Tabelle 1. Auswirkungen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf die Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin (AUC; gelistet nach abnehmendem Ausmaß) gemäß veröffentlichter klinischer Studien		
2-fache oder mehr als 2-fache Erhöhung der AUC von Rosuvastatin		
Verordnung des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels	**Verordnung von Rosuvastatin**	**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 zweimal täglich bis 200 mg zweimal täglich, 6 Monate	10 mg einmal täglich, 10 Tage	7,1-Fach ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 Tage	5 mg, Einzeldosis	5,2 fach ↑
Regorafenib 160 mg einmal täglich, 14 Tage	5 mg, Einzeldosis	3,8-Fach ↑
Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich, 8 Tage	10 mg, Einzeldosis	3,1-Fach ↑
Velpatasvir 100 mg einmal täglich	10 mg, Einzeldosis	2,7-Fach ↑
Ombitasvir 25 mg/Paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg einmal täglich/ Dasabuvir 400 mg zweimal täglich, 14 Tage	5 mg, Einzeldosis	2,6-Fach ↑
Grazoprevir 200 mg/Elbasvir 50mg einmal täglich, 11 Tage	10 mg, Einzeldosis	2,3-Fach ↑
Glecaprevir 400 mg/Pibrentasvir 120 mg einmal täglich, 7 Tage	5 mg einmal täglich, 7 Tage	2,2-Fach ↑
Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 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 zweimal täglich, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	1,9-Fach ↑
Weniger als 2-facher Anstieg der AUC von Rosuvastatin		
Verordnung des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels	**Verordnung von Rosuvastatin**	**Veränderung der Rosuvastatin-AUC***
Eltrombopag 75 mg einmal täglich, 5 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,6-Fach ↑
Darunavir 600 mg/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 7 Tage	10 mg einmal täglich, 7 Tage	1,5-Fach ↑
Tipranavir 500 mg/Ritonavir 200 mg zweimal täglich, 11 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,4-Fach ↑
Dronedarone 400 mg zweimal täglich	Nicht verfügbar	1,4-Fach ↑
Itraconazole 200 mg einmal täglich, 5 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,4-Fach ↑**
Ezetimibe 10 mg einmal täglich, 14 Tage	10 mg, einmal täglich, 14 Tage	1,2-Fach ↑**

Abnahme der AUC von Rosuvastatin		
Verordnung des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels	**Verordnung von Rosuvastatin**	**Veränderung der Rosuvastatin-AUC***
Erythromycin 500 mg viermal täglich, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	20 % ↓
Baicalin 50 mg dreimal täglich, 14 Tage	20 mg, Einzeldosis	47 % ↓
Increase is indicated as "↑", no change as "↔", decrease as "↓". *Daten mit Angabe von x-facher Veränderung stellen das einfache Verhältnis zwischen gleichzeitiger Gabe und Gabe von Rosuvastatin allein dar. Daten mit Angabe einer Veränderung in % stellen den prozentualen Unterschied bezogen auf Rosuvastatin allein dar. Eine Erhöhung ist als "↑", keine Veränderung als "↔", eine Verminderung als "↓"gekennzeichnet. **Es wurden mehrere Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit verschiedenen Rosuvastatin-Dosierungen durchgeführt. Die Tabelle zeigt die signifikantesten Verhältnisse. AUC = Bereich unter der Kurve; OD = einmal täglich; BID = zweimal täglich; TID = dreimal täglich; QID = viermal täglich		

Die folgenden Arzneimittel/Kombinationen hatten, bei gleichzeitiger Verabreichung, keinen klinisch signifikanten Einfluss auf das AUC-Verhältnis von Rosuvastatin:

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

Wirkungen von Rosuvastatin auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

Vitamin K-Antagonisten:
Wie auch bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern können der Behandlungsbeginn mit Rosuvastatin oder eine Steigerung der Dosis bei Patienten, die gleichzeitig mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin oder einem anderen Cumarin-Antikoagulans) behandelt werden, zu einem Anstieg der International Normalised Ratio (INR) führen. Ein Absetzen oder eine Dosisreduzierung von Rosuvastatin können zu einer Reduktion der INR führen. In solchen Situationen ist eine angemessene Überwachung der INR wünschenswert.

Orale Kontrazeptiva/Hormonersatztherapie:
Die gleichzeitige Gabe von Rosuvastatin und einem oralen Kontrazeptivum führte zu einem 26%igen bzw. 34%igen Anstieg der AUC von Ethinylestradiol bzw. Norgestrel. Diese erhöhten Plasmakonzentrationen sollten bei der Wahl der Dosierung oraler Verhütungsmittel berücksichtigt werden. Es gibt keine pharmakokinetischen Daten von Versuchspersonen, die gleichzeitig Rosuvastatin und eine Hormonersatztherapie erhalten. Daher kann ein ähnlicher Effekt nicht ausgeschlossen werden. Die Kombination wurde jedoch vielfach von Frauen in klinischen Studien angewendet und gut vertragen.

Andere Arzneimittel:
Digoxin: Auf Grundlage von Ergebnissen spezifischer Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Digoxin zu erwarten.
Fusidinsäure: Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Rosuvastatin und Fusidinsäure durchgeführt. Das Myopathie-Risiko, einschließlich Rhabdomyolyse, kann durch die gleichzeitige systemische Anwendung von Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung (sei er pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt oder beides) ist bisher nicht bekannt. Es liegen Berichte über Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten vor, die diese Kombination erhielten.
Wenn die Behandlung mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, sollte die Behandlung mit Rosuvastatin während der gesamten Dauer der Fusidinsäure-Behandlung unterbrochen 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
Zahron ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden.
Da Cholesterin und andere Produkte der Cholesterinbiosynthese für die Entwicklung des Fötus notwendig sind, überwiegt das von der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase potenziell ausgehende Risiko den Nutzen einer Behandlung während der Schwangerschaft. Tierexperimentelle Studien erbrachten begrenzte Beweise einer Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Falls eine Patientin während der Anwendung von Rosuvastatin schwanger wird, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.
Rosuvastatin wird in die Milch von Ratten ausgeschieden. Es liegen keine Daten bezüglich des Überganges von Rosuvastatin in die menschliche Muttermilch vor (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Es wurden keine Studien durchgeführt, um den Einfluss von Rosuvastatin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu untersuchen. Es ist jedoch aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften unwahrscheinlich, dass Rosuvastatin diese Fähigkeiten beeinflusst. Beim Führen von Fahrzeugen oder dem Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass während der Behandlung Schwindel auftreten kann.

4.8. Nebenwirkungen

Die bei Rosuvastatin beobachteten Nebenwirkungen sind normalerweise 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 folgende Tabelle stellt das Nebenwirkungsprofil von Rosuvastatin auf Grundlage von Ergebnissen aus klinischen Studien und umfangreichen Erfahrungen nach Markteinführung dar. Die unten angegebenen Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und System-Organ-Klassen aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: häufig (≥ 1/100 bis <1/10),gelegentlich(≥ 1/1000 bis <1/100), selten(≥ 1/10000 bis <1/1000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2. Nebenwirkungen auf Grundlage von Ergebnissen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung

System-Organ-Klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems			Thrombozytopenie		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfind-lichkeitsreak-tionen, einschließlich Angioödem		

Endokrine Erkrankungen	Diabetes mellitus [1]				
Psychiatrische Erkrankungen					Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmer- zen, Schwindel			Polyneuropathe, Gedächtnisverlust	Periphere Neuropathie, Schlafstö- rungen (einschließlich Insomnie und Albträume)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Husten, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt	Verstopfung, Übelkeit, Bauch- schmerzen		Pankreatitis		Diarrhö
Leber- und Gastrointestinalerkrankugen			Erhöhte hepatische Transaminasen	Gelbsucht, hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria			Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgia		Myopathie (einschließlich Myositis), Rhabdomyolyse, Lupus-ähnliches Syndrom, Muskelriss	Arthralgie	Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie Sehnenerkrankugen, gelegentlich mit Komplikationen durch Risse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Hämaturie	

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Gynäkomastie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie				Ödeme

[1] Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m2, erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie in der Vorgeschichte).

Wie auch bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern ist die Häufigkeit der Nebenwirkungen oft dosisabhängig.

Wirkungen auf die Nieren:
Bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, wurde eine mit Teststreifen diagnostizierte Proteinurie beobachtet. Ein Anstieg des Harnproteins (von 0 oder Spuren auf ++ oder mehr) zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung mit Dosierungen von 10 mg und 20 mg Rosuvastatin wurde bei weniger als 1 % der Patienten gesehen und bei ungefähr 3 % der Patienten, die mit 40 mg Rosuvastatin behandelt wurden. Eine geringfügig erhöhte Häufigkeit des Anstiegs des Harnproteins von 0 oder Spuren auf + wurde bei der 20-mg-Dosierung beobachtet. In den meisten Fällen wird die Proteinurie bei fortgesetzter Therapie geringer oder verschwindet spontan. Eine Analyse der Daten aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung lieferten bisher keine Belege, die auf einen Kausalzusammenhang zwischen der Proteinurie und einer akuten oder fortschreitenden Nierenerkrankung hinweisen.
Bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, wurde eine Hämaturie beobachtet. Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass die Häufigkeit gering ist.

Wirkungen auf die Skelettmuskulatur:
Bei allen Dosierungen von Rosuvastatin, insbesondere bei Dosierungen von mehr als 20 mg, wurde über Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur der behandelten Patienten berichtet, z. B. Myalgie, Myopathie (einschließlich Myositis) und selten Rhabdomyolyse mit und ohne akuter Niereninsuffizienz.
Bei Patienten, die Rosuvastatin einnahmen, wurde ein dosisabhängiger Anstieg der CK-Werte beobachtet. Diese Veränderungen waren in der Mehrheit der Fälle geringfügig, asymptomatisch und vorübergehend. Wenn die CK-Werte erhöht sind (um mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes), sollte die Behandlung abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungen auf die Leber:
Wie auch bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern wurde bei einer kleinen Patientengruppe, die mit Rosuvastatin behandelt wurde, ein dosisabhängiger Anstieg der Serumtransaminasen beobachtet. Diese Veränderungen waren in den meisten Fällen geringfügig, asymptomatisch und vorübergehend.
Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:
- Störung der Sexualfunktion
- in Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapien eine interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4)

Kinder und Jugendliche
In einer 52-wöchigen klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen wurde ein Anstieg des CK-

Wertes um mehr als das 10-Fache des oberen Normwertes und das Auftreten von Muskelsymptomen nach sportlicher Betätigung und intensiver körperlicher Aktivität im Vergleich zu Erwachsenen häufiger beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Ansonsten war das Sicherheitsprofil von Rosuvastatin bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit dem von Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen werden aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen

4.9 Überdosierung
Es gibt keine spezielle Therapie im Falle einer Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt werden und es sollten, falls erforderlich, unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Es sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden und die 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: C10A A07

Wirkungsmechanismus
Rosuvastatin ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbestimmend die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A zu Mevalonat, eine Vorstufe von Cholesterin. Der primäre Wirkort von Rosuvastatin ist die Leber, das Zielorgan für die Cholesterinsenkung.
Rosuvastatin erhöht die Anzahl der hepatischen LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche, wodurch die Aufnahme und der Abbau von LDL beschleunigt werden und es hemmt die Synthese von VLDL in der Leber. Dadurch wird die Gesamtzahl von VLDL- und LDL-Partikeln reduziert.

Pharmakodynamische Effekte
Rosuvastatin senkt erhöhtes LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin und Triglyceride und erhöht das HDL-Cholesterin. Außerdem senkt es ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG und erhöht ApoA-I (siehe Tabelle 3). Rosuvastatin senkt auch das Verhältnis von LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C und nonHDL-C/HDL-C sowie von ApoB/ApoA-I.

Tabelle 3. Ansprechen von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa und IIb) auf die Behandlung (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 tritt innerhalb einer Woche nach Beginn der Therapie ein, und 90 % des Maximaleffektes werden in zwei Wochen erreicht. Die maximale Wirkung wird gewöhnlich nach vier Wochen erreicht und bleibt danach erhalten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Rosuvastatin ist bei erwachsenen Patienten mit Hypercholesterinämie mit und ohne Hypertriglyceridämie wirksam, unabhängig von Faktoren wie Abstammung, Geschlecht oder Alter und bei speziellen Patientengruppen wie Diabetikern oder Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie. Gepoolte Daten aus Phase-III-Studien haben gezeigt, dass Rosuvastatin bei einem Großteil der Patienten mit Hypercholesterinämie vom Typ IIa und IIb (mittlere LDL-C-Ausgangswerte ca. 4,8 mmol/l) wirksam ist, wobei die anerkannten Richtwerte der European Atherosclerosis Society (EAS; 1998) erreicht werden; ca. 80% der mit 10 mg Rosuvastatin behandelten Patienten erreichten die EAS-Richtwerte für die LDL-C-Konzentration (< 3 mmol/l).

In einer groß angelegten Studie an Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie erhielten 435 Patienten Rosuvastatin in Dosierungen von 20 mg bis 80 mg Rosuvastatin nach einem forcierten Titrationsdesign. Alle Dosen zeigten eine positive Wirkung auf die Lipidparameter und die Therapieziele wurden erreicht. Nach einer Titration auf eine tägliche Dosis von 40 mg Rosuvastatin (12-wöchige Behandlung) war der LDL-C-Wert um 53% reduziert. 33% der Patienten erreichten die EAS-Richtwerte für den LDL-C-Wert (< 3 mmol/l).
In einer offenen Studie nach dem forcierten Titrationsdesign wurde bei 42 Patienten (einschließlich 8 pädiatrischer Patienten) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie das Ansprechen auf Dosen von 20 bis 40 mg Rosuvastatin untersucht. In dieser Patientengruppe betrug die durchschnittliche LDL-C- Reduktion 22%.

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

In einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie (METEOR) wurden 984 Patienten im Alter zwischen 45 und 70 Jahren mit einem geringen Risiko für eine koronare Herzkrankheit (definiert als Framingham-Risiko < 10% über 10 Jahre) mit einem durchschnittlichen LDL-C Wert von 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl) aber mit subklinischer Atherosklerose (durch die Messung der Intima-Media-Dicke an der Carotis ermittelt) randomisiert. Die Patienten erhielten zwei Jahre lang einmal täglich entweder 40 mg Rosuvastatin oder Placebo. Rosuvastatin verlangsamte im Vergleich zu Placebo den Zuwachs der maximalen Intima-Media-Dicke (CIMT) an 12 Messpunkten der Carotiden um - 0,0145 mm/Jahr [95 % Konfidenzintervall -0,0196, - 0,0093, p < 0,0001]. Die Abnahme im Vergleich zum Ausgangswert betrug mit Rosuvastatin - 0,0014 mm/Jahr (- 0,12% / Jahr [nicht signifikant]), im Vergleich dazu wurde unter Placebo eine Zunahme um + 0,0131 mm/Jahr (1,12% / Jahr [p < 0,0001]) registriert. Es wurde jedoch noch kein direkter Zusammenhang zwischen der CIMT- Reduktion und einer Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen. Die Population der METEOR-Studie hatte ein geringes Risiko für eine koronare Herzerkrankung und repräsentiert daher nicht die Zielgruppe von Rosuvastatin in der Dosierung 40 mg. Die Dosis 40 mg sollte lediglich Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und mit hohem kardiovaskulärem Risiko verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

In der Studie „ Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)“ wurde die Wirkung von Rosuvastatin in Hinblick auf das Auftreten von größeren atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen bei 17.802 Männern (50 Jahre) und Frauen (60 Jahre) untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten nach dem Zufallsprinzip Placebo (n=8901) oder 20 mg Rosuvastatin einmal täglich (n=8901) und wurden für eine Dauer von 2 Jahren beobachtet. Die LDL-C-Konzentration wurde in der Rosuvastatin-Gruppe im Vergleich zu der Placebo-Gruppe um 45% (p < 0,001) gesenkt.

Eine Post-hoc-Analyse einer Untergruppe von Hochrisiko-Patienten mit einer Ausgangs-Risikoberechnung nach Framingham von >20% (1558 Patienten) ergab eine signifikante

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

In der JUPITER-Studie brachen 6,6% der mit Rosuvastatin und 6,2% der mit Placebo behandelten Patienten die Einnahme des Studienmedikamentes aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Die häufigsten unerwünschte Ereignisse, die zur Behandlungsunterbrechung führten, waren: Myalgien (0,3% Rosuvastatin, 0,2% Placebo), Abdominalschmerzen (0,03% Rosuvastatin, 0,02% Placebo) und Ausschlag (0,02 % Rosuvastatin, 0,03 % Placebo). Die häufigsten unerwünschte Ereignisse, deren Rate größer oder gleich Placebo war, sind Harnwegsinfektionen (8,7 % Rosuvastatin, 8,6% Placebo), Nasen-Rachen-Entzündung (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 bis 17 Jahren (Tanner-Stadium II-V, Mädchen frühestens ein Jahr nach ihrer ersten Menstruation) 5, 10 oder 20 mg Rosuvastatin bzw. Placebo täglich über einen Zeitraum von 12 Wochen. Anschließend erhielten alle Patienten täglich für 40 Wochen Rosuvastatin. Zu Studienbeginn waren ungefähr 30% der Patienten 10 bis 13 Jahre alt und ungefähr 17%, 18%, 40% und 25% waren in Tanner-Stadium II, III, IV bzw. V.
Rosuvastatin senkte das LDL-C um 38,3% (bei 5 mg), 44,6% (bei 10 mg) und 50% (bei 20 mg) verglichen mit 0,7% bei 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) war nicht zum Vergleich seltener unerwünschter Arzneimittelereignisse geeignet.
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 durchschnittliche prozentuale LS-Reduktion des LDL-C -43% (Ausgangswert: 236 mg/dl, 24. Monat: 133 mg/dl). Für die jeweiligen Altersgruppen betrugen die durchschnittlichen prozentualen LS-Reduktionen des LDL-C gemessen am Ausgangswert -43% (Ausgangswert: 234 mg/dl, 24. Monat: 124 mg/dl), -45% (Ausgangswert: 234 mg/dl, 24. Monat: 124 mg/dl) und -35% (Ausgangswert: 241 mg/dl, 24. Monat: 153 mg/dl) in den Altersgruppen 6 bis <10, 10 bis <14 bzw. 14 bis <18.
Rosuvastatin 5 mg, 10 mg und 20 mg erreichten darüber hinaus statistisch signifikante durchschnittliche 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 eines verbesserten Lipid-Ansprechens 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 Wirkung von einmal täglich 20 mg Rosuvastatin versus Placebo wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Cross-Over-Studie bei 14 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht. Die Studie beinhaltete eine aktive 4-wöchige Diät-Einführungsphase, in der die Patienten mit 10 mg Rosuvastatin behandelt wurden, eine Cross-Over-Phase, die aus einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin bestand, eingeleitet oder gefolgt von einer 6-wöchigen Placebo-Behandlung und einer 12-wöchigen Erhaltungsphase, in der alle Patienten mit 20 mg Rosuvastatin behandelt wurden. Patienten, die die Studie mit Ezetimib oder Apherese-Therapie begonnen hatten, setzten ihre Behandlung während der kompletten Studie fort.
Es wurde eine statistisch signifikante (p=0,005) Reduktion von LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dl oder 2,2 mmol/l) nach einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin im Vergleich zu Placebo beobachtet. Es traten statistisch signifikante Reduktionen bei Gesamt-C (20,1%, p=0,003), nonHDL-C (22,9%, p=0,003) und ApoB (17,1%, p=0,024) auf. Ebenfalls wurden Reduktionen bei TG, LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C und ApoB/ApoA-1 nach einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin, verglichen mit Placebo, festgestellt. Die Reduktion von LDL-C nach 6-wöchiger Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin, die auf eine 6-wöchige Behandlung mit Placebo folgte, wurde während einer 12-wöchigen kontinuierlichen Therapie aufrechterhalten. Nach Auftitration auf 40 mg gab es bei einem Patienten nach 6-wöchiger Behandlung eine weitere Reduktion von LDL-C (8,0%), Gesamt-C (6,7%) und nonHDL (7,4%).

Während einer verlängerten offenen Behandlung wurde bei 9 dieser Patienten, die 20 mg Rosuvastatin für bis zu 90 Wochen erhielten, die LDL-C-Reduktion im Bereich von -12,1% bis -21,3% aufrechterhalten.

Bei den 7 evaluierbaren Kindern und Jugendlichen (im Alter von 8 bis 17 Jahren) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (siehe oben) aus der offenen Studie mit forciertem Titrationsdesign war die prozentuale Reduktion von LDL-C (21,0%), Gesamt-C (19,2%) und non-HDL (21,0%) vom Ausgangswert nach einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin übereinstimmend mit der beobachteten Reduktion, die in der zuvor erwähnten Studie bei Kindern und Jugendlichen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beobachtet wurde.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rosuvastatin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, primärer 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 großteils von der Leber aufgenommen, dem primären Ort der Cholesterinsynthese und der LDL-C-Clearance. Das Verteilungsvolumen von Rosuvastatin beträgt ca. 134 l. Ungefähr 90% der verabreichten Menge von Rosuvastatin werden an Plasmaproteine, vor allem an Albumin, gebunden.

Biotransformation: Rosuvastatin durchläuft einen begrenzten Metabolismus (ca. 10%). In-vitro-Metabolisierungsstudien mit menschlichen Leberzellen zeigen, dass Rosuvastatin ein schwaches Substrat für einen auf dem Cytochrom-P-450-System basierenden Metabolismus ist. CYP2C9 war das hauptsächlich beteiligte Isoenzym, CYP2C19, -3A4 und -2D6 waren in geringerem Ausmaß beteiligt. Die identifizierten Hauptmetaboliten sind N-Desmethyl- und Laktonmetaboliten. Der N-Desmethylmetabolit ist etwa 50% weniger wirksam als Rosuvastatin, während die Laktonform als klinisch unwirksam angesehen wird. Mehr als 90% der zirkulierenden HMG-CoA-Reduktase-Hemmaktivität werden Rosuvastatin zugeschrieben.

Elimination: Ungefähr 90% der Rosuvastatin-Dosis werden unverändert im Stuhl ausgeschieden (bestehend aus resorbiertem und nichtresorbiertem aktiven Wirkstoff). Der Rest wird über den Harn eliminiert. Ca. 5% werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 19 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit nimmt bei höheren Dosierungen nicht zu. Das geometrische Mittel der Plasmaclearance beträgt ca. 50 l/Stunde (Abweichungskoeffizient 21,7%). Wie auch bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern ist bei der Aufnahme von Rosuvastatin durch die Leber der Membrantransporter OATP-C beteiligt. Dieser Transporter ist bei der Ausscheidung von Rosuvastatin über die Leber wichtig.

Linearität: Die Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin steigt proportional zur Dosierung. Die pharmakokinetischen Parameter werden durch mehrfache tägliche Einnahme nicht beeinflusst.

Spezielle Patientengruppen:

Alter und Geschlecht: Alter oder Geschlecht haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rosuvastatin bei Erwachsenen. Die Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie scheint ähnlich oder geringer zu sein als bei erwachsenen Patienten mit Dyslipidämie (siehe unten „Kinder und Jugendliche“).

Abstammung: Pharmakokinetische Studien zeigen eine annähernd zweifache Erhöhung der durchschnittlichen AUC- und C_{max}-Werte bei Asiaten (Japanern, Chinesen, Filipinos, Vietnamesen, Koreanern) im Vergleich zu Kaukasiern. Bei Indo-Amerikanern ergab sich eine ungefähr 1,3-fache Erhöhung der mittleren AUC- und C_{max}-Werte. Eine pharmakokinetische Analyse mit Hilfe des Populationsansatzes zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede bei der Pharmakokinetik zwischen Kaukasiern und schwarzen Bevölkerungsgruppen.

Nierenfunktionsstörungen: In einer Studie mit Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden von eingeschränkter Nierenfunktion hatte eine leichte bis mittelschwere Nierenerkrankung keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Rosuvastatin oder des N-Desmethylmetaboliten. Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) zeigten im Vergleich zu gesunden Probanden eine 3-fache Zunahme der Plasmakonzentration und eine 9-fache Erhöhung der Konzentration des N-Desmethylmetaboliten. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin bei Patienten unter Hämodialyse waren ca. 50 % höher als bei gesunden Probanden.

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

Genetischer Polymorphismus: An der Disposition von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern, einschließlich Rosuvastatin, sind OATP1B1- und BCRP-Transportproteine beteiligt. Bei Patienten mit genetischem Polymorphismus der Gene SLCO1B1 (OATP1B1) und/oder ABCG2 (BCRP) besteht das Risiko einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin. Die individuellen Polymorphismen von SLCO1B1 c.521CC und ABCG2 c.421AA sind im Vergleich zu den Genotypen SLCO1B1 c.521TT oder ABCG2 c.421CC mit einer höheren Bioverfügbarkeit (AUC) von Rosuvastatin verbunden. Diese spezifische Genotypisierung gehört nicht zur gängigen klinischen Praxis, doch für Patienten, die bekanntermaßen diese Arten von Polymorphismus haben, wird eine geringere Tagesdosis von Rosuvastatin empfohlen.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential, lassen präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Spezifische Untersuchungen zum Einfluss auf hERG wurden nicht evaluiert. Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf: In Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung wurden histopathologische Leberveränderungen, die wahrscheinlich auf die pharmakologische Wirkung von Rosuvastatin zurückzuführen sind, in Mäusen, Ratten, in geringerem Maße mit Wirkungen in der Gallenblase bei Hunden, nicht aber bei Affen, beobachtet. Des Weiteren wurde bei höheren Dosierungen eine Hodentoxizität bei Affen und Hunden beobachtet. Bei Ratten zeigte sich eine Reproduktionstoxizität durch reduzierte Wurfgrößen, vermindertes Wurfgewicht und einer geringeren Überlebensrate der Jungtiere. Diese Effekte wurden bei maternaltoxischen Dosen beobachtet, bei denen die systemische Exposition ein Mehrfaches über dem therapeutischen Expositionsspiegel lag.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose, typ 102
Lactose-Monohydrat
Crospovidon (Typ A)
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug
Lactose-Monohydrat
Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Triacetin (E1518))

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Dieses Arzneimittel erfordert keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse
Blisterpackungen aus PA/Aluminium/PVC//Aluminiumfolie in einem Karton
Packungsgrößen: 28, oder 56 Tabletten

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und sonstige Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów
Polen

8. Zulassungsnummer

2203629.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/Verlängerung der Zulassungen

17/08/2020

10. Stand der Information