

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORMEN, DER
STÄRKEN DES ARZNEIMITTELS, DER ART DER ANWENDUNG, DER
ANTRAGSTELLER/INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN
IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen/Antragsteller</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 Postfach 153, A-1037 Wien Österreich	Crestor	5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brüssel, Belgien	Crestor	5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Dänemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Dänemark	Crestor	5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Finnland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finnland	Crestor	5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	AstraZeneca France Place Renault F-92844 Rueil-Malmaison Cedex Frankreich	Crestor	5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Griechenland	AstraZeneca S A 4, Theotokopoulou & Astronafton str GR-151 25 Maroussi Athen Griechenland	Crestor	5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen/Antragsteller</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Dänemark	Crestor	5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Irland	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England Vereinigtes Königreich	Crestor	5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Niederlande	Crestor	5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brüssel Belgien	Crestor	5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Niederlande	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Niederlande	Crestor	5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	AstraZeneca – Produtos Farmacéuticos, Lda Rua Humberto Madeira 7 Valejas	Crestor	5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen/Antragsteller</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	2745-663 Barcarena Portugal				
Schweden	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Södertälje Schweden	Crestor	5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England Vereinigtes Königreich	Crestor	5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

ANHANG II
WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA UND BEGRÜNDUNG
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER
ARZNEIMITTEL

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON CRESTOR 5 mg (siehe Anhang I)

Derzeit ist Rosuvastatin (Crestor) 10 mg in den meisten Mitgliedstaaten als Anfangs- und Erhaltungsdosis mit einem akzeptablen Risiko-Nutzen-Verhältnis zugelassen. Aktualisierte Informationen aus klinischen Versuchen und Daten nach der Markteinführung geben keinen Anlass, von dieser Beurteilung abzuweichen oder bestimmte Änderungen der Verschreibungsinformationen für diese Dosierung zu empfehlen.

Der Unterschied in der lipidsenkenden Wirkung zwischen Rosuvastatin 5 mg und 10 mg entspricht der erwarteten Statinwirkung, d. h. eine Verdopplung der Dosis von 5 mg auf 10 mg (entweder über die Anfangsdosis oder durch Auftitration) führt zu einer schrittweisen Reduzierung des LDL-C um durchschnittlich 6 % von durchschnittlich 41 % auf 47 %. Die Beurteilung der Relevanz dieser schrittweisen LDL-C-Senkung ist komplex und muss unter Berücksichtigung der für diese Wirkstoffklasse vorliegenden Nachweise aus Outcome-Studien erfolgen. Dies spiegelt sich in den verfügbaren Behandlungsleitlinien der wissenschaftlichen Gemeinschaft wider. Die verfügbaren Daten lassen keine Schlussfolgerung bezüglich eines allgemeinen Grenzwertes zu, ab dem eine weitere Reduzierung des LDL-C nicht mehr möglich ist. Die potenzielle Relevanz einer notwendigen LDL-C-Senkung von > 45 %, die auch bei der Festlegung einer individuellen Anfangsdosis berücksichtigt werden könnte, wurde vom CHMP bereits für andere Produkte dieser Klasse bestätigt.

Insgesamt gibt es für Rosuvastatin 5 mg weniger Erfahrungswerte als für Rosuvastatin 10 mg, doch deuten die Informationen aus klinischen Versuchen und die Daten nach der Markteinführung nicht darauf hin, dass die 5-mg-Dosis gegenüber der 10-mg-Dosis auf Gruppenebene einen erheblichen Sicherheitsvorteil mit sich bringt. Es liegen keine Daten vor, dass Rosuvastatin im Vergleich zu anderen Statinen bei höherer Dosierung stärkere Nebenwirkungen (Myopathie, Hepatotoxizität) hervorruft. Es wird nicht für notwendig erachtet, für Rosuvastatin ein generell höheres Verhältnis zwischen Anfangsdosis und Höchstdosis (20 mg bei der Zielbevölkerung allgemein, 40 mg bei ausgewählten Patienten) zu verlangen, als dies bei anderen vom CHMP beurteilten Statinen (Simvastatin, Pravastatin) der Fall war. Vielmehr sind bei der Festlegung der Anfangsdosis mögliche Sicherheitsbedenken in Bezug auf den einzelnen Patienten, wie beispielsweise Anfälligkeit für Nebenwirkungen sowie pharmakokinetische Überlegungen, zu berücksichtigen.

Es wird die Schlussfolgerung gezogen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Crestor 5 mg oder Crestor 10 mg als alternative Anfangsdosis günstig ist. Bei der Festlegung der Anfangsdosis sollten Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte, wie in der SPC näher ausgeführt, berücksichtigt werden.

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Auf Grundlage der folgenden Feststellung:

- ⇒ Eine tägliche Dosis von Crestor 10 mg führt zu einer höheren Reduzierung des LDL-C als Crestor 5 mg.
- ⇒ Daten nach der Markteinführung bzw. Daten aus klinischen Versuchen deuten nicht darauf hin, dass zwischen Rosuvastatin 5 mg und 10 mg ein wesentlicher Unterschied hinsichtlich der Sicherheit oder Verträglichkeit besteht.

wird die Schlussfolgerung gezogen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Crestor 5 mg oder Crestor 10 mg als alternative Anfangsdosis günstig ist. Bei der Festlegung der Anfangsdosis sollten Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte, wie in der SPC näher ausgeführt, berücksichtigt werden.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Crestor 5 mg-Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 5 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatincalcium).

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette rund, gelbfarben, mit der Prägung „ZD4522“ und „5“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Primäre Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischte 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.

4.2 Dosierung, Art und Dauer 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 empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 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 Herzkreislaufrisiko, als auch das potentielle Nebenwirkungsrisiko berücksichtigt werden (siehe unten). Eine Dosisanpassung auf die nächsthöhere Dosierung kann, falls erforderlich, nach 4 Wochen erfolgen (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften). Angesichts der erhöhten Nebenwirkungsmeldungsrate bei der 40 mg Dosierung im Vergleich zu niedrigeren Dosierungen (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen) sollte eine letzte Titration auf eine Maximaldosis von 40 mg nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie bei hohem kardiovaskulärem Risiko (besonders bei solchen mit familiärer Hypercholesterinämie) in Betracht gezogen werden, die das angestrebte Therapieziel mit 20 mg nicht erreichen und bei denen routinemäßige Kontrollen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Eine Überwachung durch einen Spezialisten wird zu Beginn der Anwendung der 40 mg-Dosierung empfohlen.

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

Pädiatrische Anwendung:

Die Sicherheit und Wirksamkeit wurde bei Kindern nicht ausreichend untersucht. Erfahrungen liegen nur bei einer kleinen Anzahl von Kindern (8 Jahre oder älter) mit homozygoter familiärer

Hypercholesterinämie vor. Daher wird Crestor zum jetzigen Zeitpunkt für die pädiatrische Anwendung nicht empfohlen.

Anwendung bei älteren Patienten:

Eine Anfangsdosis von 5 mg wird für Patienten > 70 Jahre empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Es ist keine andere 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 Anfangsdosierung ist 5 mg für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Creatinin Clearance <60 ml/min). Die 40 mg Dosierung ist bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung kontraindiziert. Die Anwendung von Crestor bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist für alle Dosierungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen und Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

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 Pharmakokinetische Eigenschaften). Bei diesen Patienten sollte eine Bewertung der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Es gibt keine Erfahrung bei Patienten mit Child-Pugh Scores über 9. Crestor ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Rasse

Erhöhte systemische Exposition wurde bei japanischen und chinesischen Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften). Die empfohlene Anfangsdosierung ist 5 mg für Patienten mit japanischer oder chinesischer Abstammung. Die 40 mg Dosierung ist bei japanischen und chinesischen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 Gegenanzeigen und 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Dosierung bei Patienten mit Prädisposition für Myopathie:

Die empfohlene Anfangsdosierung ist 5 mg für Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Die 40 mg Dosierung ist bei einigen dieser Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

4.3 Gegenanzeigen

Crestor ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit 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-Transaminasespiegel auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes (ULN),
- bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin Clearance <30 ml/min),
- bei Patienten mit Myopathie,
- bei Patienten, die gleichzeitig Cyclosporin erhalten,
- während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden.,

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

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

- Hypothyreose
 - erbliche 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
 - Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können
 - japanische und chinesische Patienten
 - gleichzeitige Anwendung von Fibraten
- (siehe Abschnitte 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

4.4 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 Nebenwirkungen). 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 Dosierungen und besonders bei Dosierungen >20 mg berichtet.

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) liegen, 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 Plasmakonzentration auftreten können (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften)
- 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 Normwerten (>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 ($>5 \times \text{ULN}$) oder wenn die muskulären Symptome schwer sind und tägliche Beschwerden verursachen (selbst wenn die CK-Werte $\leq 5 \times \text{ULN}$ sind). Wenn die Symptome nachlassen und die CK-Werte auf Normalwerte zurückgehen, kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit 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. 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, Cyclosporin, Nikotinsäure, Antimykotika vom Azol-Typ, Proteasehemmern 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 Dosierung ist bei gleichzeitiger Anwendung von Fibraten kontraindiziert. (Siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen und 4.8 Nebenwirkungen).

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

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 Serumtransaminasen-Konzentration höher als auf das Dreifache des oberen Normalwertes ansteigt.

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.

Rasse

Pharmakokinetische Studien zeigen eine erhöhte Exposition von japanischen und chinesischen Personen im Vergleich zu Kaukasiern (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung und Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cyclosporin: Während einer gleichzeitiger Behandlung mit Crestor und Cyclosporin waren die Rosuvastatin AUC Werte im Durchschnitt 7-mal höher als die bei gesunden Probanden beobachteten (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Die gleichzeitige Anwendung hatte keinen Einfluss auf die Cyclosporin-Plasmakonzentrationen.

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) 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.

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 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

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 Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen und Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Diese Patienten sollten außerdem mit der 5 mg Dosierung beginnen.

Antacida: Die gleichzeitige Anwendung von Crestor zusammen mit einer Aluminium- und Magnesiumhydroxid-haltigen 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(0-t) und zu einer 30%igen Senkung der C_{max} von Rosuvastatin. Diese Wechselwirkung dürfte durch eine Zunahme der Darmmotilität, ausgelöst durch Erythromycin, verursacht werden.

Orale Kontrazeptiva/Hormonersatztherapie (HRT): Die gleichzeitige Gabe von Crestor und einem oralen Kontrazeptivum führte zu einem 26%igen bzw. 34%igen Anstieg der Ethinyl-Estradiol- 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: Basierend auf Daten spezifischer Wechselwirkungsstudien sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Digoxin zu erwarten.

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. 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. Gleichzeitige Anwendung von Itraconazol (einem Hemmstoff von CYP3A4) und Rosuvastatin führte zu einer 28%igen Erhöhung der AUC von Rosuvastatin. Dieser geringe Anstieg wird nicht als klinisch signifikant betrachtet. Daher werden Arzneimittelwechselwirkungen, die aus einem Cytochrom P450 vermittelten Metabolismus resultieren, nicht erwartet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Crestor ist während 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 Präklinische Daten zur

Sicherheit). 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 Gegenanzeigen).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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 aufgrund 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.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1000, <1/100); selten (>1/10.000, <1/1.000).

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Verstopfung, Übelkeit, Abdominalschmerzen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Pruritus, flüchtiger Hautausschlag und Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: Myalgie

Selten: Myopathie und Rhabdomyolyse

Allgemeine Erkrankungen:

Häufig: Asthenie

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 und hat sich nicht als Anzeichen für eine akute oder fortschreitende Erkrankung der Nieren herausgestellt.

Wirkungen auf die Skelettmuskulatur: Bei mit Crestor behandelten Patienten wurde über Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur, z.B. Myalgie, Myopathie und selten Rhabdomyolyse, bei allen Dosierungen und besonders bei Dosierungen > 20 mg, berichtet.

Ein dosisabhängiger Anstieg der CK-Spiegel wurde bei Patienten, die Rosuvastatin nahmen, 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 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Wirkungen auf die Leber: Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern wurde ein dosisabhängiger Anstieg der Serum-transaminasen bei einer kleinen Patientengruppe, die mit Rosuvastatin behandelt wurde, beobachtet. Diese Veränderungen waren in den meisten Fällen geringfügig, asymptomatisch und vorübergehend.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezielle Therapie bei Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt und erforderlichenfalls unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Leberfunktion 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-Reduktasehemmer

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-methyl-glutaryl-Coenzym-A zu Mevalonat, einer 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 und es hemmt die Synthese von VLDL in der Leber. Dadurch wird die Gesamtzahl von VLDL- und LDL-Partikeln reduziert.

Pharmakodynamische Wirkungen:

Crestor senkt erhöhtes LDL-Cholesterin-, Gesamtcholesterin und Triglyceride und erhöht HDL-Cholesterin. Außerdem senkt es ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG und erhöht ApoA-I (siehe Tabelle 1). Crestor senkt auch das Verhältnis von LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C und nonHDL-C/HDL-C sowie ApoB/ApoA-I.

Tabelle 1 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:

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 Tritration 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 Triglycerid-Serumkonzentrationen hat und die HDL-C-Serumkonzentrationen erhöht, wenn es in Kombination mit Niacin gegeben wird (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Rosuvastatin hat bis jetzt keinen Beweis erbracht, dass es die mit Lipid-Stoffwechsel-Abnormalitäten verbundenen Komplikationen wie koronare Herzkrankheit verhindert, da die Mortalität- und Morbiditätsstudien mit Crestor noch nicht abgeschlossen sind.

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.

Metabolismus: 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. 50l/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.

Rasse: Pharmakokinetische Studien zeigen eine annähernd zweifache Erhöhung der durchschnittlichen AUC bei westlichen Kaukasierern sowohl im Vergleich mit in Japan wohnhaften Japanern als auch mit in Singapur lebenden Chinesen. Ein Einfluss von Umwelt und genetischen Faktoren bezüglich dieser Unterschiede konnte bis jetzt noch nicht nachgewiesen werden. Eine bevölkerungsbezogene pharmakokinetische Analyse zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede der Pharmakokinetik von Kaukasierern und schwarzen Bevölkerungsgruppen.

Niereninsuffizienz: In einer Studie mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unterschiedlichen Schweregrades hatte eine leichte bis mäßige Nierenerkrankung keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Rosuvastatin oder des N-Desmethylmetaboliten. Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) zeigten eine 3-fache Zunahme der Plasmakonzentration und eine 9-fache Erhöhung der N-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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei der Ratte zeigte sich in prä- und postnatalen Studien Reproduktionstoxizität in Form von verminderter Geburtenanzahl, Geburtsgewichten und Überlebensrate der Nachkommen. Diese Ergebnisse wurden bei für die Muttertiere toxischen Dosen bei systemischer Exposition, die um ein Vielfaches höher als der therapeutische Expositionslevel waren, beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
mikrokristalline Cellulose
Tricalciumphosphat (Ph.Eur.)
Crospovidon
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Tablettenhülle:

Lactose-Monohydrat
Hypromellose

Triacetin
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Blisterpackung: Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.
HDPE-Flaschen: Nicht über 30°C lagern. Das Behältnis fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine speziellen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

<siehe Annex I - ist national auszufüllen>

{Name und Anschrift}

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

<ist national auszufüllen>

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

<ist national auszufüllen>

10. STAND DER INFORMATION