APONTIS PHARMA

# RosuASS® APONTIS® Hartkapseln

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

RosuASS® APONTIS® 5 mg/100 mg Hartkapseln
RosuASS® APONTIS® 10 mg/100 mg Hartkapseln
RosuASS® APONTIS® 20 mg/100 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 mg/100 mg: Eine Hartkapsel enthält 5 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium) und 100 mg Acetylsalicylsäure.
10 mg/100 mg: Eine Hartkapsel enthält 10 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium) und 100 mg Acetylsalicylsäure.
20 mg/100 mg: Eine Hartkapsel enthält 20 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium) und 100 mg Acetylsalicylsäure.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Hartkapsel 5 mg/100 mg enthält 25,92 mg Lactose-Monohydrat, siehe Abschnitt 4.4.
Eine Hartkapsel 10 mg/100 mg enthält 51,84 mg Lactose-Monohydrat, siehe Abschnitt 4.4.
Eine Hartkapsel 20 mg/100 mg enthält 103,68 mg Lactose-Monohydrat, siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

5 mg/100 mg: Hartgelatinekapsel der Größe 2 mit weißem, opakem Unterteil und dunkelgrünem, opakem Oberteil. Eine Kapsel enthält eine weiße oder nahezu weiße, bikonvexe, ovale, nicht überzogene Tablette mit Acetylsalicylsäure und eine braune, bikonvexe, runde Filmtablette mit Rosuvastatin 5 mg.

10 mg/100 mg: Hartgelatinekapsel der Größe 1 mit schwarzem Aufdruck „ASA 100“ auf dem weißen, opaken Unterteil und schwarzem Aufdruck „RSV 10“ auf dem hellgrünen, opaken Oberteil. Eine Kapsel enthält eine weiße oder nahezu weiße, bikonvexe, ovale, nicht überzogene Tablette mit Acetylsalicylsäure und eine braune, bikonvexe, runde Filmtablette mit Rosuvastatin 10 mg.

20 mg/100 mg: Hartgelatinekapsel der Größe 0 mit schwarzem Aufdruck „ASA 100“ auf dem weißen, opaken Unterteil und schwarzem Aufdruck „RSV 20“ auf dem grünen, opaken Oberteil. Eine Kapsel enthält eine weiße oder nahezu weiße, bikonvexe, ovale, nicht überzogene Tablette mit Acetylsalicylsäure und zwei braune, bikonvexe, runde Filmtabletten mit Rosuvastatin 10 mg.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

RosuASS APONTIS wird angewendet zur Sekundärprophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen im Rahmen einer Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, die bei gleichzeitiger Gabe der Monokomponenten in äquivalenten therapeutischen Dosierungen ausreichend eingestellt sind.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

**Dosierung**

Erwachsene

Die empfohlene Dosis von RosuASS APONTIS beträgt eine Kapsel pro Tag.
Die Fixkombination ist nicht für die Einleitung der Therapie geeignet.
Vor Umstellung auf RosuASS APONTIS sollten die Patienten mit stabilen Dosen der gleichzeitig verabreichten Monokomponenten ausreichend eingestellt sein. Die Dosis von RosuASS APONTIS sollte auf den Dosen der Einzelkomponenten der Kombination zum Zeitpunkt der Umstellung basieren.

Ist für einen der beiden Wirkstoffe der Fixkombination eine Dosierungsänderung erforderlich (z. B. aufgrund einer neu diagnostizierten verwandten Erkrankung, Änderung des Zustands des Patienten oder aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen), muss die Dosierung wiederum nach Verabreichung der Einzelkomponenten festgelegt werden.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Die Anwendung von RosuASS APONTIS bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist in jeglicher Dosierung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von RosuASS APONTIS bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist in jeglicher Dosierung kontraindiziert.

Die systemische Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin ist bei Patienten mit Child-Pugh-Scores von 7 oder darunter 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. RosuASS APONTIS ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.3).

Ethnische Unterschiede

Bei asiatischen Patienten wurde eine erhöhte systemische Bioverfügbarkeit gegenüber Rosuvastatin beobachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Genetische Polymorphismen

Es wurde gezeigt, dass die Genotypen SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC und ABCG2 (BCRP) c.421AA mit einer erhöhten Rosuvastatin-Exposition verbunden sind. Für Patienten mit dem Genotyp c.521CC oder c.421AA wird die Hälfte der üblicherweise empfohlenen Dosis und eine maximale Tagesdosis von 20 mg Rosuvastatin empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

Dosierung bei Patienten mit Prädisposition für Myopathie

Rosuvastatin sollte bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

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, Ticagrelor 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 und, wenn nötig, eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung mit Rosuvastatin 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).
Höhere Dosen von Acetylsalicylsäure mindern die Wirksamkeit von Rosuvastatin; daher ist die Einnahme zusätzlicher Dosen von Acetylsalicylsäure zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

*Kinder und Jugendliche*
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rosuvastatin/Acetylsalicylsäure bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht belegt. Rosuvastatin/Acetylsalicylsäure wird nicht zur Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren empfohlen.

**Art der Anwendung**
RosuASS APONTIS ist mit einer Mahlzeit einzunehmen und kann zu jeder Tageszeit eingenommen werden. Die Kapseln sind mit reichlich Flüssigkeit zu schlucken und dürfen nicht zerkaut werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Im Zusammenhang mit der Rosuvastatin-Komponente:

- aktive Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten und dauerhaften Erhöhung der Serumtransaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serumtransaminase-Konzentration auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes (ONW);
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min);
- Myopathie;
- bei Patienten bei gleichzeitiger Behandlung mit einer Kombination aus Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (siehe Abschnitt 4.5);
- gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin;
- Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden;
- Überempfindlichkeit gegen Rosuvastatin.

Im Zusammenhang mit der Acetylsalicylsäure-Komponente:

- Überempfindlichkeit gegen Acetylsalicylsäure, Überempfindlichkeit gegenüber nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR); Patienten mit Asthma, Rhinitis und Nasenpolypen; Patienten mit vorbestehender Mastozytose, bei denen die Anwendung von Acetylsalicylsäure schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Kreislaufschock mit Hitzegefühl, Hypotonie, Tachykardie und Erbrechen) auslösen kann;
- aktive oder anamnestisch bekannte, rezidivierende peptische Ulcera und/oder Magen- oder Darm-Blutung oder andere Blutungen wie zerebrovaskuläre Blutungen;
- hämorrhagische Diathese, Gerinnungsstörungen wie Hämophilie und Thrombozytopenie;
- Leber- und Nierenversagen;
- schwere dekompensierte Herzinsuffizienz;
- Kombination mit Methotrexat in einer Dosierung von 15 mg oder mehr pro Woche (siehe Abschnitt 4.5);
- letztes Trimenon der Schwangerschaft in einer Dosierung oberhalb von 100 mg Acetylsalicylsäure/Tag (siehe Abschnitt 4.6).

Im Zusammenhang mit RosuASS APONTIS:

- Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen in Abschnitt 6.1 angeführten Bestandteile.

**RosuASS APONTIS enthält Phospholipide aus Sojabohnen.**
Es darf nicht eingenommen werden, wenn Sie allergisch gegen Soja oder Erdnuss sind.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

**Rosuvastatin**

Wirkungen auf die Nieren

Eine mit Teststreifen erfasste Proteinurie, meist mit tubulärem Ursprung, wurde bei Patienten beobachtet, die mit höheren Dosen Rosuvastatin, insbesondere mit der 40-mg-Dosierung, behandelt wurden. In den meisten Fällen war diese 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). Schwerwiegende renale Nebenwirkungen werden für die Dosis 40 mg häufiger gemeldet.

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 Dosen von > 20 mg Rosuvastatin. Nach der Anwendung von Ezetimib in Kombination mit HMG-CoA-Reduktasehemmern wurden sehr seltene Fälle von Rhabdomyolyse beobachtet. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei der gleichzeitigen Anwendung ist daher Vorsicht geboten.

*Creatinkinase-Bestimmung*
Die Konzentration der Creatinkinase (CK) sollte nicht nach schweren körperlichen Anstrengungen gemessen werden oder wenn andere plausible 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, darf die Behandlung nicht begonnen werden.

*Vor der Behandlung*
Wie andere Produkte, die HMG-CoA-Reduktasehemmer enthalten, sollte RosuASS APONTIS bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Myopathie/Rhabdomyolyse aufgrund der Rosuvastatin-Komponente nur mit Vorsicht verschrieben werden. Solche Faktoren sind unter anderem:

- Nierenfunktionsstörungen,
- Hypothyreose,
- 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 und eine klinische Überwachung wird empfohlen. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant (um mehr als das 5-Fache) erhöht sind, darf die Behandlung nicht begonnen werden.

*Während der Behandlung*
Die Patienten müssen aufgefordert werden, Muskelschmerzen aus ungeklärter Ursache, Muskelschwäche oder Krämpfe der Skelettmuskulatur unverzüglich zu melden, insbesondere wenn diese mit Unwohlsein oder Fieber einhergehen.
Die CK-Werte sollten bei diesen Patienten überwacht werden. Die Therapie muss 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 anhaltende Beschwerden verursachen (selbst, wenn die CK-Werte weniger als das 5-Fache oder genau das 5-Fache des oberen Normwertes betragen).
Wenn die Symptome abgeklungen sind und die CK-Werte wieder im Normbereich liegen, kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit Rosuvastatin oder einem anderen HMG-CoA-Reduktasehemmer in der niedrigsten Dosierung und mit einer engmaschigen 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 ist klinisch durch eine proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Creatinkinase-Werte charakterisiert, die auch nach Absetzen der Statinbehandlung fortbesteht.

In klinischen Studien gab es bei einer 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 andere HMG-CoA-Reduktasehemmer zusammen mit Fibrinsäurederivaten (einschließlich Gemfibrozil), Ciclosporin, Nikotinsäure, Antimykotika vom Azol-Typ, Proteasehemmern oder Makrolidantibiotika erhielten. Gemfibrozil erhöht das Risiko einer Myopathie, wenn es gemeinsam mit bestimmten HMG-CoA-Reduktasehemmern gegeben wird. Daher wird die Kombination von RosuASS APONTIS und Gemfibrozil nicht empfohlen. Der Vorteil einer weiteren Senkung der Lipidwerte durch eine gemeinsame Anwendung von RosuASS APONTIS und Fibraten oder Niacin sollte sorgfältig gegen das potenzielle Risiko solcher Kombinationen abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

RosuASS APONTIS darf nicht zusammen mit systemischen Formulierungen von Fusidinsäure bzw. nicht vor Ablauf 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 während der Dauer der Fusidinsäure-Behandlung unterbrochen werden. Es liegen Berichte über Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) vor bei Patienten, 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 Schmerzempfindlichkeit der Muskeln auftreten. Die Statintherapie kann nach Ablauf von sieben Tage 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 RosuASS APONTIS und Fusidinsäure nur von Fall zu Fall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung erwogen werden.
RosuASS APONTIS sollte nicht bei Patienten mit akuten schweren Erkrankungen angewendet werden, die das Auftreten einer Myopathie begünstigen oder die 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).

Daptomycin

Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und Daptomycin wurden Fälle von Myopathie und/oder Rhabdomyolyse berichtet. Bei der Verschreibung von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren zusammen mit Daptomycin ist Vorsicht geboten, da beide Wirkstoffe bereits bei alleiniger Gabe Myopathien und/oder

Rhabdomyolyse verursachen können. Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Einnahme von RosuASS APONTIS bei Patienten, welche Daptomycin erhalten, vorübergehend auszusetzen, es sei denn der Nutzen der gleichzeitigen Gabe überwiegt das Risiko. Lässt sich eine gleichzeitige Anwendung nicht vermeiden, so sollten die CPK-Spiegel häufiger als einmal wöchentlich gemessen und die Patienten sorgfältig auf alle Anzeichen oder Symptome beobachtet werden, die auf eine Myopathie hindeuten könnten.

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 (siehe Abschnitt 4.8). 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 RosuASS APONTIS sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.
Wenn der Patient unter der Anwendung von RosuASS APONTIS eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit RosuASS APONTIS bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Wirkungen auf die Leber

So wie andere HMG-CoA-Reduktasehemmer sollte RosuASS APONTIS bei Patienten mit erheblichem Alkoholkonsum und/oder einer Lebererkrankung in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden.

Es wird empfohlen, vor sowie 3 Monate nach Behandlungsbeginn mit Rosuvastatin Leberfunktionstests durchzuführen. RosuASS APONTIS muss abgesetzt oder in der Dosierung reduziert werden, wenn die Serumtransaminasen-Konzentration auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes ansteigt.

Bei Patienten mit sekundärer Hypercholesterinämie, die durch eine Hypothyreose oder ein nephrotisches Syndrom hervorgerufen wird, sollte die zugrunde liegende Erkrankung behandelt werden, bevor eine Therapie mit RosuASS APONTIS begonnen wird.

Ethnische Unterschiede

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

Proteasehemmer

Eine erhöhte systemische Exposition gegenüber 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 RosuASS APONTIS bei HIV-Patienten, die mit Proteasehemmern behandelt werden, berücksichtigt werden, als auch die potenzielle Erhöhung der Rosuvastatin-Plasmakonzentration, wenn die Behandlung bei Patienten eingeleitet oder hochtitriert wird, die Proteasehemmer erhalten. Die gleichzeitige Einnahme mit bestimmten Proteasehemmern wird nicht empfohlen, es sei denn, die Rosuvastatin-Dosis wird angepasst (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Interstitielle Lungenkrankheit

Bei einigen Statinen wurde, besonders bei Langzeittherapie, in Ausnahmefällen eine interstitielle Lungenkrankheit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die auftretenden Beschwerden können dabei Dyspnoe, unproduktiven Husten und allgemeine Gesundheitsstörungen (Erschöpfung, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. 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 Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate Diabetes-Behandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen 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) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

In der JUPITER-Studie lag die berichtete Gesamthäufigkeit von Diabetes mellitus für Rosuvastatin bei 2,8 % und für Placebo bei 2,3 %; meistens waren Patienten mit einem Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l betroffen.

Kinder und Jugendliche

Die Beurteilung von Längenwachstum (Körpergröße), Gewicht, BMI (Body Mass Index) und sekundärer Merkmale der sexuellen Reifung anhand der Tanner-Stadien bei pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 17 Jahren, die Rosuvastatin einnahmen, beschränkt sich auf einen Zeitraum von zwei Jahren. Nach einer zweijährigen Behandlung mit der Studienmedikation wurde kein Einfluss auf Wachstum, Gewicht, BMI oder geschlechtliche Reifung festgestellt (siehe Abschnitt 5.1).
In einer klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen, die Rosuvastatin 52 Wochen erhielten, wurden im Vergleich zu klinischen Studien mit Erwachsenen ein Anstieg des CK-Wertes um mehr als das 10-Fache des oberen Normwertes und muskuläre Symptome nach sportlicher Betätigung oder anderen verstärkt körperlichen Aktivitäten häufiger beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Myasthenia gravis oder okuläre Myasthenie

In wenigen Fällen wurde berichtet, dass Statine eine Myasthenia gravis oder eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Myasthenia gravis oder okulärer Myasthenie auslösen (siehe Abschnitt 4.8). RosuASS APONTIS sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

Acetylsalicylsäure (ASS)

Die gleichzeitige Behandlung mit Antikoagulanzien (Cumarinderivate, Heparin) wird nicht empfohlen und sollte im Allgemeinen vermieden werden. Falls die gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, ist eine häufige Bestimmung der International Normalization Ratio (INR) angezeigt und die Patienten sollten angehalten werden, auf Anzeichen einer Blutung, insbesondere im Gastrointestinaltrakt zu achten.

Bei Patienten mit Überempfindlichkeit auf andere Analgetika/Antiphlogistika/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe ist Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.3).

Eine engmaschige medizinische Überwachung ist auch bei Patienten mit vorbestehenden Allergien (z. B. Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber), Asthma, Heuschnupfen, Wucherungen der Nasenschleimhaut (Nasenpolypen) oder chronischen Atemwegserkrankungen erforderlich.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei der gleichzeitigen Einnahme von einigen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs), wie zum Beispiel Ibuprofen und Naproxen. Diese können den plättchenhemmenden Effekt der Acetylsalicylsäure abschwächen. Patienten sollte angeraten werden, mit Ihrem Arzt zu sprechen, falls sie Acetylsalicylsäure einnehmen und vorhaben NSARs einzunehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit gastrointestinalen Ulcera und/oder gastrointestinalen Blutungen in der Anamnese sollten ASS nicht anwenden (da dies zur Reizung der Magenschleimhaut und Blutungen führen kann).

Vorsicht ist bei Patienten mit Leberinsuffizienz geboten (da ASS hauptsächlich über die Leber metabolisiert wird, siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mit verminderter kardiovaskulärer Durchblutung (z. B. renale Gefäßerkrankung, Herzinsuffizienz, Volumenverlust, größere Operationen, Sepsis oder schwere Blutungsereignisse): Acetylsalicylsäure kann das Risiko einer Nierenfunktionsstörung und eines akuten Nierenversagens weiter erhöhen.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei entsprechend gefährdeten Patienten kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

Die gleichzeitige Verabreichung dieses Wirkstoffs mit Urikosurika, wie beispielsweise Benzbromaron, Probenecid, Sulfinpyrazon, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

ASS ist bei schweren Menstruationsblutungen mit Vorsicht anzuwenden.

Aufgrund des Risikos einer Blutungszeitverlängerung oder einer verstärkten Blutung ist die Einnahme von ASS vor einem chirurgischen Eingriff (einschließlich Zahnextraktion) vorzugsweise abzusetzen. Die Dauer der

Behandlungsunterbrechung sollte auf Fallbasis entschieden werden, beträgt aber in der Regel eine Woche.

Es besteht möglicherweise ein Zusammenhang zwischen ASS und Reye-Syndrom, wenn ASS bei Kindern angewendet wird. Das Reye-Syndrom ist eine sehr seltene Erkrankung, die Gehirn und Leber schädigt und tödlich verlaufen kann. RosuASS APONTIS sollte Kindern und Jugendlichen mit Fiebererkrankungen nicht gegeben werden, außer auf ausdrückliche ärztliche Anweisung und nur wenn andere Maßnahmen unwirksam bleiben (siehe Abschnitt 4.2).
Bei Patienten mit schwerem Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel: Acetylsalicylsäure kann eine Hämolyse oder hämolytische Anämie induzieren. Faktoren, die das Risiko einer Hämolyse erhöhen können, sind unter anderem hohe Dosierung, Fieber oder akute Infektionen.

Bei gleichzeitigem Konsum mit ASS kann Alkohol das Risiko für eine gastrointestinale Schädigung steigern. Patienten sind über die Risiken einer gastrointestinalen Schädigung und Blutung durch die Einnahme von Rosuvastatin plus ASS zusammen mit Alkohol, vor allem bei chronischem oder starkem Alkoholkonsum, zu unterrichten.

Lactose

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

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Im Zusammenhang mit der Rosuvastatin-Komponente

*Wirkung 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 bzw. 7-fachen Anstieg der AUC bzw. 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 geprüft wurde (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5 Tabelle 1).

Ticagrelor: Ticagrelor hemmt den BCRP-Transporter, wodurch die AUC von Rosuvastatin um das 2,6-fache ansteigt, was zu einem erhöhten Risiko für Myopathie führen kann. Die Vorteile der Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse durch die Anwendung von Rosuvastatin sollten gegen die Risiken einer erhöhten Rosuvastatin-Plasmakonzentration abgewogen werden.

*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, doch könnte eine pharmakodynamische Wechselwirkung eintreten. 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-Reduktasehemmern gegeben werden, wahrscheinlich, weil sie eine Myopathie hervorrufen können, wenn sie allein gegeben werden.

*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 eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen RosuASS APONTIS und Ezetimib nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

*Daptomycin:* Das Risiko einer Myopathie und/oder Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger Gabe von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und Daptomycin erhöht sein. Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Einnahme von RosuASS APONTIS bei Patienten, welche Daptomycin erhalten, vorübergehend auszusetzen, es sei denn der Nutzen der gleichzeitigen Gabe überwiegt das Risiko. Lässt sich eine gleichzeitige Anwendung nicht vermeiden, so sollten die CPK-Spiegel häufiger als einmal wöchentlich gemessen und die Patienten sorgfältig auf alle Anzeichen oder Symptome beobachtet werden, die auf eine Myopathie hindeuten könnten (siehe Abschnitt 4.4).

*Antazida*: Die gleichzeitige Verabreichung von Rosuvastatin und einer Aluminium- und Magnesiumhydroxid-haltigen Antazida-Suspension führte zu einer Senkung der Rosuvastatin-Plasmakonzentration um ca. 50 %. Dieser Effekt war abgeschwächt, wenn die Antazida-Dosis zwei Stunden nach RosuASS APONTIS 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 dürfte durch eine Zunahme der Darmmotilität durch Erythromycin verursacht werden.

*Cytochrom-P450-Enzyme*: Ergebnisse aus In-vitro- und In-vivo-Studien zeigen, dass Rosuvastatin auf Cytochrom-P450-Isoenzyme weder hemmend noch induzierend wirkt. Außerdem ist Rosuvastatin ein schlechtes Substrat für diese Isoenzyme.
Daher sind keine Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten, die auf einen durch Cytochrom P450 vermittelten Metabolismus basieren. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Rosuvastatin und Fluconazol (einem Hemmstoff von CYP2C9 und CYP3A4) oder Ketoconazol (einem Hemmstoff 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 Dosisanpassung von Rosuvastatin erfolgen. Wenn eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit (AUC) um das etwa 2-Fache oder höher erwartet wird, sollte die Behandlung mit einer Dosis von 5 mg Rosuvastatin einmal täglich begonnen werden. Die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin sollte so angepasst werden, dass die erwartete Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin die einer 40-mg-Tagesdosis von Rosuvastatin (wenn Rosuvastatin nicht zusammen mit Arzneimitteln eingenommen wird, die Wechselwirkungen hervorrufen) voraussichtlich nicht überschreitet, z. B. eine 20-mg-Dosis Rosuvastatin mit Gemfibrozil (1,9-fache Erhöhung) und eine 10-mg-Dosis Rosuvastatin mit einem Atazanavir/Ritonavir-Kombinationspräparat (3,1-fache Erhöhung).

Wird beobachtet, dass ein Arzneimittel die AUC von Rosuvastatin um weniger als das 2-Fache erhöht, ist keine Erniedrigung der Anfangsdosis notwendig, aber bei Erhöhung der RosuASS APONTIS-Dosis über 20 mg ist Vorsicht geboten.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 5

Die folgenden Arzneimittel/Kombinationen hatten keinen klinisch signifikanten Effekt auf das AUC-Verhältnis von Rosuvastatin bei gleichzeitiger Anwendung: Aleglitazar 0,3 mg, Dosierung über 7 Tage; Fenofibrat 67 mg, Dosierung über 7 Tage dreimal täglich; Fluconazol 200 mg, Dosierung über 11 Tage einmal täglich; Fosamprenavir 700 mg/Ritonavir 100 mg, Dosierung über 8 Tage zweimal täglich; Ketoconazol 200 mg, Dosierung über 7 Tage zweimal täglich; Rifampicin 450 mg, Dosierung über 7 Tage einmal täglich; Silymarin 140 mg, Dosierung über 5 Tage dreimal täglich.

*Wirkungen von Rosuvastatin auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel*

*Vitamin-K-Antagonisten:* Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern kann es bei

**Tabelle 1** Auswirkung gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf die Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin (AUC, gelistet nach abnehmendem Ausmaß), gemäß veröffentlichter klinischer Studien

| **Erhöhung der AUC von Rosuvastatin um das 2-Fache oder mehr als das 2-Fache** | | |
|---|---|---|
| **Dosisregime des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels** | **Dosisregime von Rosuvastatin** | **Veränderung der Rosuvastatin-AUC*** |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) einmal täglich für 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 zweimal täglich, 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 ↑ |
| Roxadustat 200 mg viermal täglich | 10 mg, Einzeldosis | 2,9-fach ↑ |
| Velpatasvir 100 mg einmal täglich | 10 mg, Einzeldosis | 2,7-fach ↑ |
| Momelotinib 200 mg einmal täglich, 6 Tage | 10 mg, Einzeldosis | 2,7-fach ↑ |
| Ticagrelor 90 mg zweimal täglich, 2 Tage | 10 mg, Einzeldosis | 2,6-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 ↑ |
| Teriflunomide, Leflunomid | Nicht verfügbar | 2,5-fach ↑ |
| Grazoprevir 200 mg/Elbasvir 50 mg einmal täglich, 11 Tage | 10 mg, Einzeldosis | 2,3-fach ↑ |
| Glecaprevir 400 mg/Pibrentasvir 120 mg einmal täglich, 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 ↑ |
| Capmatinib 400 mg zweimal täglich | 10 mg, Einzeldosis | 2,1-fach ↑ |
| Clopidogrel 300 mg Initialdosis, gefolgt von 75 mg alle 24 Stunden | 20 mg, Einzeldosis | 2-fach ↑ |
| Fostamatinib 100 mg zweimal täglich | 20 mg, Einzeldosis | 2,0-fach ↑ |
| Tafamidis 61 mg zweimal täglich an den Tagen 1 und 2, gefolgt von einmal täglich an den Tagen 3 bis 9 | 10 mg, Einzeldosis | 2,0-fach ↑ |
| **Erhöhung der AUC von Rosuvastatin um weniger als das 2-Fache** | | |
| **Dosisregime des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels** | **Dosisregime von Rosuvastatin** | **Veränderung der Rosuvastatin-AUC*** |
| Febuxostat 120 mg einmal täglich | 10 mg, Einzeldosis | 1,9-fach ↑ |
| Gemfibrozil 600 mg zweimal täglich, 7 Tage | 80 mg, Einzeldosis | 1,9-fach ↑ |
| 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 ↑ |
| Dronedaron 400 mg zweimal täglich | Nicht verfügbar | 1,4-fach ↑ |
| Itraconazol 200 mg einmal täglich, 5 Tage | 10 mg, Einzeldosis | 1,4-fach ↑** |
| Ezetimib 10 mg einmal täglich, 14 Tage | 10 mg, einmal täglich, 14 Tage | 1,2-fach ↑** |
| **Verringerung der AUC von Rosuvastatin** | | |
| **Dosisregime des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels** | **Dosisregime 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 % ↓ |

* 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 mit „↔" und eine Verminderung als „↓"gekennzeichnet.

** Es wurden mehrere Studien zu Wechselwirkungen mit verschiedenen Rosuvastatin-Dosierungen durchgeführt. Die Tabelle zeigt die signifikantesten Verhältnisse.

Behandlungsbeginn mit Rosuvastatin oder einer 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) kommen. Ein Absetzen oder eine Dosisreduzierung von Rosuvastatin können zu einer Verringerung 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 Patienten, die gleichzeitig Rosuvastatin und eine Hormonersatztherapie erhielten. Daher kann ein ähnlicher Effekt nicht ausgeschlossen werden. Die Kombination wurde jedoch sehr häufig 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.

Im Zusammenhang mit der Acetylsalicylsäure-Komponente

Die Anwendung mehrerer Thrombozytenaggregationshemmer (d. h. Acetylsalicylsäure, NSAR, Ticlopidin, Clopidogrel, Tirofiban, Eptifibatid) erhöht das Blutungsrisiko oder kann zu einer Verlängerung der Blutungszeit führen, ebenso wie deren Kombination mit Heparin und seinen Derivaten (Hirudin, Fondaparinux), oralen Antikoagulanzien und Thrombolytika. Klinische und biologische Hämostase-Parameter sind bei Patienten, die eine thrombolytische Therapie erhalten sollen, regelmäßig zu kontrollieren.

Kontraindizierte Kombinationen

– *Methotrexat (in Dosierungen von > 15 mg/Woche):* Die kombinierte Anwendung der beiden Wirkstoffe Methotrexat und ASS erhöht die hämatologische Toxizität von Methotrexat, da die renale Clearance von Methotrexat durch ASS vermindert wird. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat und RosuASS APONTIS kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlene Kombinationen

– *Urikosurika* (Benzbromaron, Probenecid und Sulfinpyrazon): Verminderte Harnsäureausscheidung aufgrund der Konkurrenz der Harnsäureelimination über die Nierentubuli. Deshalb wird die gleichzeitige Gabe von RosuASS APONTIS mit Urikosurika nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

– *Valproinsäure*: erhöhtes Risiko von unerwünschten Wirkungen aufgrund der Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung durch Salicylate.

– *Selektive-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs)*: erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen aufgrund synergistischer Effekte.

– *Digoxin*: Anstieg der Plasmakonzentration.

– *Antidiabetika* wie z. B. Insulin, Sulfonylharnstoffe in Kombination mit Acetylsalicylsäure in höheren Dosierungen: erhöhtes Hypoglykämie-Risiko.

Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung erfordern

– *Diuretika*: Risiko eines akuten Nierenversagens aufgrund einer erniedrigten glomerulären Filtration infolge verminderter renaler Prostaglandinsynthese. Zu Beginn der Behandlung sollte der Patient hydriert und die Nierenfunktion überwacht werden. Die Wirkung kann durch Aldosteronantagonisten (Spironolacton und Kaliumcanrenoat) oder Schleifendiuretika (z. B. Furosemid) abgeschwächt werden.

– *Systemische Glucocorticosteroide:* Bei gleichzeitiger Anwendung von Steroiden (ausgenommen Hydrokortison in der Ersatztherapie bei Morbus Addison) besteht ein erhöhtes Risiko für unerwünschte gastrointestinale Wirkungen.

– *Methotrexat in Dosierungen von weniger als 15 mg/Woche:* Die kombinierte Anwendung der beiden Wirkstoffe Methotrexat und ASS erhöht die hämatologische Toxizität von Methotrexat, da die renale Clearance von Methotrexat durch ASS vermindert wird. Während der ersten Wochen der kombinierten Gabe sollten wöchentliche Blutbild-Kontrollen erfolgen. Eine verstärkte Überwachung ist bereits bei gering verminderter Nierenfunktion sowie bei älteren Patienten erforderlich.

– *Metamizol* kann bei gleichzeitiger Anwendung die Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation vermindern. Daher sollte Metamizol bei Patienten, die Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung zur Kardioprotektion einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden.

– *Heparin bei der Anwendung in therapeutischer Dosierung oder bei älteren Patienten:* Wenn Acetylsalicylsäure mit Heparin in therapeutischer Dosierung oder bei älteren Patienten angewendet wird, besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. Im Falle der gleichzeitigen Gabe beider Arzneimittel sollten enge Kontrollen der INR, der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) und/oder Blutungszeit durchgeführt werden.

– *NSAR:* erhöhtes Blutungsrisiko und Risiko einer Schädigung der Magen-Darm-Schleimhaut sowie verstärkte Blutungszeitverlängerung.

Kombinationen, die berücksichtigt werden sollten

– *Andere Antikoagulanzien* (Cumarinderivate, Heparin in prophylaktischer Dosierung), Acetylsalicylsäure kann das Blutungsrisiko erhöhen, wenn es vor einer Thrombolysetherapie eingenommen wurde. Daher muss bei Patienten, bei denen eine Thrombolysebehandlung durchgeführt werden soll, auf Zeichen äußerer oder innerer Blutungen (z. B. blaue Flecken) aufmerksam geachtet werden.

– *Andere Thrombozytenaggregationshemmer und andere Thrombolytika* (z. B. Ticlopidin, Clopidogrel): erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund der Verlängerung der Gerinnungszeit.

– *NSARs:* Die gleichzeitige Anwendung (am gleichen Tag) von manchen NSARs (Acetylsalicylsäure ausgenommen), wie zum Beispiel Ibuprofen und Naproxen, kann den irreversiblen plättchenhemmenden Effekt der Acetylsalicylsäure abschwächen. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Die Behandlung von Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko mit manchen NSARs, wie zum Beispiel Ibuprofen oder Naproxen, kann die kardioprotektive Wirkung der Acetylsalicylsäure einschränken.

– *Antihypertonika* (insbesondere ACE Hemmer).

– *Antazida:* Antazida können die renale Ausscheidung von ASS durch Alkalisierung des Urins erhöhen.

– *Alkohol:* zusätzliche Schädigung der Magenschleimhaut sowie verstärkte Blutungszeitverlängerung.

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen bei gleichzeitiger Anwendung mit Acetylsalicylsäure die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation hemmen kann. Jedoch lassen sich wegen der begrenzten Datenlage sowie der Unsicherheiten bei einer Extrapolation von Ex-vivo-Daten auf die klinische Situation keine sicheren Schlussfolgerungen bezüglich der regelmäßigen Anwendung von Ibuprofen treffen. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit RosuASS APONTIS geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft

RosuASS APONTIS ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Falls eine Patientin während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger wird, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.

**Rosuvastatin**
Da Cholesterin und andere Produkte der Cholesterinbiosynthese für die Entwicklung des Föten 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 Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

**Acetylsalicylsäure**
Die Sicherheit von Acetylsalicylsäure in der Schwangerschaft beim Menschen ist nicht belegt. Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung ungünstig beeinflussen.
Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin.

*Niedrige Dosen (bis einschließlich 100 mg/Tag):*
Klinische Studien weisen darauf hin, dass Dosen von bis zu 100 mg/Tag für die eingeschränkte geburtshilfliche Anwendung, die eine spezielle Überwachung erfordert, sicher erscheinen.

*Dosen über 100 mg/Tag und bis zu 500 mg/Tag:*
Für die Anwendung von Dosen über 100 mg/Tag bis 500 mg/Tag liegen keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vor. Daher gelten die unten aufgeführten Empfehlungen für Dosierungen von 500 mg/Tag und darüber auch für diesen Dosisbereich.

*Dosen von 500 mg/Tag und darüber:*
Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Acetylsalicylsäure ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat.
Während des dritten Trimesters der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthesehemmer den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
- Kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung (siehe oben).

die Mutter und das Neugeborene, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:
- Mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
- Wehenhemmung, die zu verzögertem oder verlängertem Geburtsvorgang führen kann.

Fertilität

**Rosuvastatin**

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

**Acetylsalicylsäure**

In tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität bei höherer Dosierung von Acetylsalicylsäure beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

RosuASS APONTIS ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

**Rosuvastatin**
Begrenzte Daten aus veröffentlichten Berichten weisen darauf hin, dass Rosuvastatin in der Muttermilch vorhanden ist. Rosuvastatin wird in der Milch von Ratten ausgeschieden. Aufgrund des Wirkmechanismus von Rosuvastatin besteht ein potenzielles Risiko für schädliche Auswirkungen beim Säugling.

**Acetylsalicylsäure**
Acetylsalicylsäure und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über.

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

RosuASS APONTIS kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

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.

Acetylsalicylsäure hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### 4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und System-Organ-Klassen gruppiert. Innerhalb jeder System-Organ-Klasse sind die Häufigkeiten wie folgt definiert:
- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Siehe Tabelle

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern ist die Häufigkeit der Nebenwirkungen oft dosisabhängig.

| MedDRA System-Organ-Klasse | Nebenwirkungen | Häufigkeit | |
|---|---|---|---|
| | | Rosuvastatin | Acetylsalicylsäure |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Blutungen wie z. B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Hautblutungen oder Blutungen des Urogenitaltrakts mit einer möglichen Verlängerung der Gerinnungszeit (siehe Abschnitt 4.4) | - | Häufig |
| | Intrakranielle Blutung, Blut im Urin<br>Nach längerer Anwendung von Acetylsalicylsäure 100 mg kann eine Eisenmangelanämie durch okkulte Blutverluste aus dem Gastrointestinaltrakt auftreten | - | Gelegentlich |
| | Schwere Blutungen, wie z. B. zerebrale Blutungen, insbesondere bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulanzien, die in Einzelfällen lebensbedrohlich sein können | - | Selten |
| | Thrombozytopenie | Selten | - |
| | Hämolyse und hämolytische Anämie bei Patienten mit schwerem Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel | - | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Immunsystems | Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, des Respirationstrakts, des Gastrointestinaltrakts und des kardiovaskulären Systems, vor allem bei Asthmatikern. Symptome können sein: Blutdruckabfall, Anfälle von Atemnot, Rhinitis, verstopfte Nase, anaphylaktischer Schock oder Quincke-Ödem | - | Selten |
| | Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem | Selten | - |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Hypoglykämie | - | Sehr selten |
| | Verminderte Harnsäureausscheidung, die bei prädisponierten Patienten einen Gichtanfall auslösen kann | - | Sehr selten |
| Endokrine Erkrankungen | Diabetes mellitus[1] | Häufig | - |
| Psychiatrische Erkrankungen | Depression | Nicht bekannt | - |
| | mentale Verwirrung | - | Selten |

*Fortsetzung der Tabelle auf Seite 8*

*Fortsetzung der Tabelle*

| MedDRA System-Organ-Klasse | Nebenwirkungen | Häufigkeit | |
|---|---|---|---|
| | | **Rosuvastatin** | **Acetylsalicylsäure** |
| Erkrankungen des Nervensystems | Schwindel, Kopfschmerzen | Häufig | Selten |
| | Polyneuropathie, Gedächtnisverlust | Sehr selten | - |
| | Periphere Neuropathie, Schlafstörungen (einschließlich Insomnie und Albträume) | Nicht bekannt | - |
| | Myasthenia gravis | Nicht bekannt | - |
| Augenerkrankungen | Okuläre Myasthenie | Nicht bekannt | - |
| Erkrankungen des Ohres und Labyrinths | Gestörtes Hörvermögen oder Tinnitus | - | Selten |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Husten, Dyspnoe | Nicht bekannt | - |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Sodbrennen | - | Häufig |
| | Erbrechen | - | Häufig |
| | Bauchschmerzen | Häufig | Häufig |
| | Übelkeit | Häufig | Häufig |
| | Geringfügige Blutverluste aus dem Gastrointestinaltrakt (Mikroblutungen) | - | Häufig |
| | Verstopfung | Häufig | - |
| | Pankreatitis | Selten | - |
| | Diarrhoe | Nicht bekannt | Häufig |
| | Gastrointestinale Ulcera, die sehr selten zur Perforation führen können | - | Gelegentlich |
| | Gastrointestinale Blutung. | - | Gelegentlich |
| | Gastrointestinale Entzündungen | - | Gelegentlich |
| | Bei Vorschädigungen der Darmschleimhaut kann es zur Ausbildung multipler Membranen im Darmlumen mit potenziell nachfolgender Stenosierung kommen | - | Nicht bekannt |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Hepatitis | Sehr selten | - |
| | Gelbsucht | Sehr selten | - |
| | Erhöhte hepatische Transaminasen | Selten | - |
| | Erhöhung der Leberfunktionswerte | - | Sehr selten |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Hautreaktionen | - | Gelegentlich |
| | Hautausschlag (Rash) | Gelegentlich | - |
| | Pruritus | Gelegentlich | - |
| | Urtikaria | Gelegentlich | - |
| | Stevens-Johnson-Syndrom | Nicht bekannt | - |
| | Erythema multiforme | - | Sehr selten |
| | Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) | Nicht bekannt | - |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Myalgie | Häufig | - |
| | Myopathie (einschließlich Myositis), Rhabdomyolyse, lupusähnliches Syndrom, Muskelriss | Selten | - |
| | Arthralgie | Sehr selten | - |
| | Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie | Nicht bekannt | - |
| | Sehnenverletzung, gelegentlich mit Komplikationen durch Risse | Nicht bekannt | - |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Nierenfunktionsstörungen und akutes Nierenversagen | - | Sehr selten |
| | Hämaturie | Sehr selten | - |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Gynäkomastie | Sehr selten | - |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Asthenie | Häufig | - |
| | Ödeme | Nicht bekannt | - |

[1] Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker 2: 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyceridwerte, bestehende Anamnese mit Hypertonie).

Beschreibung von ausgewählten unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit Rosuvastatin

*Wirkungen auf die Nieren*: Bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, wurde eine mit Teststreifen diagnostizierte Proteinurie, meist tubulären Ursprungs, beobachtet. Ein Anstieg des Harnproteins (von 0 oder Spuren auf ++ oder mehr) zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung mit 10 mg und 20 mg wurde bei weniger als 1 % der Patienten gesehen und bei ungefähr 3 % der Patienten, die mit 40 mg 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 zeigen, dass die Häufigkeit gering ist.

*Wirkungen auf die Skelettmuskulatur*: Bei allen Dosierungen von Rosuvastatin, insbesondere bei Dosierungen von > 20 mg Rosuvastatin, 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-Spiegel 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 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 geringfügig, asymptomatisch und vorübergehend.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:
- Störung der Sexualfunktion
- In Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4)

Die Häufigkeit von Meldungen über Rhabdomyolyse sowie schwerwiegende renale und hepatische Nebenwirkungen (zumeist erhöhte Lebertransaminasen) ist bei der Dosis 40 mg erhöht.

*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 gesteigerter 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 bei Erwachsenen.

Phospholipide aus Sojabohnen können allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

### 4.9 Überdosierung

Symptome

**Rosuvastatin**
Die Erfahrungen mit einer Überdosierung von Rosuvastatin sind begrenzt.
Es gibt keine spezielle Therapie bei 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.

**Acetylsalicylsäure**
Eine Überdosierung ist angesichts des niedrigen Gehalts an ASS in RosuASS APONTIS unwahrscheinlich. Jedoch kann es zu einer Intoxikation (versehentliche Überdosierung) bei sehr kleinen Kindern oder einer therapeutischen Überdosierung bei älteren Patienten kommen, die sich wie folgt äußert:
- bei einer mittelschweren Intoxikation: Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Tinnitus, Verwirrung, Hypoglykämie, Hautausschlag, Hyperventilation, gestörtes Sehvermögen und Hörvermögen sowie gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen und gastrointestinale Blutung).
- bei schwerer Intoxikation kommt es zu schweren Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts. Anfänglich führt eine Hyperventilation zu einer respiratorischen Alkalose. Anschließend kommt es als Folge des suppressiven Effekts auf das Atemzentrum zu einer respiratorischen Azidose. Durch die Anwesenheit von Salicylat entsteht außerdem eine metabolische Azidose. Da Kinder, Kleinkinder und Säuglinge oft erst in einem späten Stadium der Intoxikation vorgestellt werden, haben sie gewöhnlich bereits das Stadium der Azidose erreicht.
  Weiterhin können folgende Symptome bei schwerer Intoxikation auftreten: Hyperthermie und Schwitzen, die zu Dehydratation führen, Ruhelosigkeit, Delirium, Krämpfe, flache Atmung und Halluzinationen. Eine Dämpfung des Nervensystems kann zu Koma, Kreislaufkollaps und Atemstillstand führen. Die letale Dosis von Acetylsalicylsäure beträgt 25 – 30 Gramm. Plasma-Salicylatkonzentrationen über 300 mg/l (1,67 mmol/l) deuten auf eine Intoxikation hin.

Behandlung

Wenn eine Überdosierung auftritt, muss die Behandlung mit RosuASS APONTIS abgebrochen werden; eine supportive Behandlung der Symptome ist einzuleiten.
Nach Einnahme einer toxischen Dosis ist eine stationäre Aufnahme erforderlich. Im Falle einer mittelschweren Intoxikation kann versucht werden, Erbrechen einzuleiten. Führt dies nicht zum Erfolg, ist eine Magenspülung angezeigt. Anschließend werden Aktivkohle (Adsorbens) und Natriumsulfat (Laxans) verabreicht. Eine Alkalisierung des Urins (250 mmol $NaHCO_3$ über 3 Stunden) unter pH-Kontrolle des Urins ist angezeigt. Bei schweren Vergiftungen ist eine Hämodialyse vorzuziehen.
Leberfunktion und CK-Werte sollten überwacht werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen in Kombination mit anderen Mitteln, ATC-Code: C10BX05.

Rosuvastatin

Rosuvastatin ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbestimmend die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym-A zu Mevalonat, eine Vorstufe von Cholesterin.
Der primäre Wirkort von Rosuvastatin ist die Leber, das Zielorgan für die Cholesterinsenkung.

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

Rosuvastatin senkt erhöhte LDL-Cholesterin-, Gesamtcholesterin- und Triglyceridwerte und erhöht das HDL-Cholesterin. Außerdem senkt es die Plasmawerte von ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG und erhöht den von ApoA-I (siehe Tabelle 2). Rosuvastatin senkt auch das Verhältnis von LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C und nonHDL-C/HDL-C sowie von ApoB/ApoA-I.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 10

Eine therapeutische Wirkung tritt innerhalb 1 Woche nach Beginn der Therapie ein, und 90 % des Maximaleffektes werden in 2 Wochen erreicht. Die maximale Wirkung wird gewöhnlich nach 4 Wochen erreicht und bleibt danach erhalten.

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure hat eine irreversible thrombozytenaggregationshemmende Wirkung. Diese Wirkung auf die Thrombozyten wird über eine Acetylierung der Cyclooxygenase erreicht. Dadurch wird irreversibel die Bildung von Thromboxan $A_2$ (einem die Thrombozy-

*Tabelle 2. 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 mg | 17 | –45 | –33 | 13 | –35 | –44 | –38 | 4 |
| 10 mg | 17 | –52 | –36 | 14 | –10 | –48 | –42 | 4 |
| 20 mg | 17 | –55 | –40 | 8 | –23 | –51 | –46 | 5 |
| 40 mg | 18 | –63 | –46 | 10 | –28 | –60 | –54 | 0 |

tenaggregation fördernden und vasokonstringierend wirkenden Prostaglandin) in den Thrombozyten gehemmt. Dieser Effekt ist dauerhaft und hält gewöhnlich für die gesamte achttägige Lebensdauer eines Thrombozyten an.
Paradoxerweise hemmt die Acetylsalicylsäure auch die Bildung von Prostacyclin (einem thrombozytenaggregationshemmenden aber vasodilatorisch wirksamen Prostaglandin) in den Endothelzellen der Gefäßwände. Dieser Effekt ist vorübergehend.
Sobald die Acetylsalicylsäure aus dem Blut ausgewaschen ist, produzieren die kernhaltigen Endothelzellen wieder Prostacyclin.
Infolge dessen bewirkt Acetylsalicylsäure bei einmal täglicher Gabe in niedriger Dosierung (< 100 mg/Tag) eine Blockade von Thromboxan $A_2$ in den Thrombozyten ohne ausgeprägte Beeinträchtigung der Prostacyclinbildung.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für RosuASS APONTIS eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen im zugelassenen Anwendungsgebiet gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Verteilung

*Rosuvastatin*
Maximale Rosuvastatin-Plasmaspiegel werden ungefähr 5 Stunden nach der oralen Gabe erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 20 %. Rosuvastatin wird größtenteils von der Leber aufgenommen, dem primären Ort der Cholesterinsynthese und LDL-C-Clearance. Das Verteilungsvolumen von Rosuvastatin beträgt ca. 134 l. Ungefähr 90 % der verabreichten Menge von Rosuvastatin werden an Albumin, gebunden.

*Acetylsalicylsäure*
Nach oraler Gabe wird ASS schnell im proximalen Teil des Dünndarms resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird nach 0,5 – 2 Stunden erreicht.
Allerdings wird während der Resorption ein beachtlicher Teil der Dosis in der Magenwand hydrolysiert.
Die Resorption nach oraler Gabe von ASS erfolgt im Allgemeinen schnell und vollständig. Nahrung vermindert die Geschwindigkeit, aber nicht das Ausmaß der Resorption von Acetylsalicylsäure.
Das Verteilungsvolumen von ASS beträgt ungefähr 0,20 l/kg Körpergewicht. Das erste aus ASS gebildete Umwandlungsprodukt, die entzündungshemmende Salicylsäure, ist zu 90 % an Plasmaproteine, hauptsächlich Albumin, gebunden.
Salicylsäure diffundiert langsam in die Synovia und die Synovialflüssigkeit. Salicylsäure ist placentagängig und geht in die Muttermilch über.

Biotransformation, Elimination

*Rosuvastatin*
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, 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 wird Rosuvastatin zugeschrieben. Annähernd 90 % der Rosuvastatin-Dosis wird unverändert im Stuhl ausgeschieden (bestehend aus resorbiertem und nicht resorbiertem aktiven Wirkstoff). Der Rest wird über den Harn eliminiert. Ca. 5 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 20 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit nimmt bei höheren Dosierungen nicht zu. Die geometrische mittlere Plasma-Clearance beträgt ca. 50 l/Stunde (Abweichungskoeffizient 21,7 %). Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern ist bei der Aufnahme von Rosuvastatin durch die Leber der Membrantransporter OATP-C beteiligt. Dieser Transporter ist bei der Elimination von Rosuvastatin über die Leber wichtig.

*Acetylsalicylsäure*
Acetylsalicylsäure wird in erster Linie zu Salicylsäure hydrolysiert. Acetylsalicylsäure besitzt eine kurze Halbwertszeit von ungefähr 15 – 20 Minuten.
Die Salicylsäure wird dann in Glycinsäure und Glukuronsäurekonjugate sowie in Spuren von Gentisinsäure umgewandelt. Bei höheren therapeutischen Dosen ist die Metabolisierungskapazität der Salicylsäure bereits überschritten und die Pharmakokinetik ist nicht linear. Dies führt zu einer Verlängerung der messbaren Eliminationshalbwertszeit der Salicylsäure von wenigen Stunden bis zu ungefähr 24 Stunden.
Die Ausscheidung findet in erster Linie über die Nieren statt.
Die tubuläre Rückresorption von Salicylsäure ist vom pH-Wert abhängig. Der Anteil der im Urin unverändert ausgeschiedenen Salicylsäure erhöht sich durch Alkalisierung des Urins von etwa 10 % auf etwa 80 %.

Linearität/Nicht-Linearität

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

Besondere 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 war ähnlich wie bei erwachsenen Patienten.

*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 Indern 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 darunter. 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*
Die Disposition von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern, einschließlich Rosuvastatin, betrifft OATP1B1- und BCRP-Transporterproteine, die durch das SLCO1B1-Gen (OATP1B1) und das ABCG2-Gen (BCRP) kodiert werden. Bestimmte Varianten dieser Gene, wie SLCO1B1 c.521CC und ABCG2 c.421AA, sind mit einer etwa 1,6-fach höheren Rosuvastatin-Exposition (AUC) bzw. einer 2,4-fach höheren Exposition im Vergleich zu den Genotypen SLCO1B1 c.521TT oder ABCG2 c.421CC verbunden. Für Pa-

tienten, bei denen diese Genotypen (SLCO1B1 c.521CC oder ABCG2 c.421AA) bekannt sind, wird eine niedrigere Tagesdosis Rosuvastatin empfohlen.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Rosuvastatin

Basierend auf herkömmlichen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahr 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 Mehrfachdosen 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.

Acetylsalicylsäure

Das präklinische Sicherheitsprofil von Acetylsalicylsäure ist gut dokumentiert.
Salicylate haben in tierexperimentellen Untersuchungen Nierenschädigungen und gastrointestinale Ulcera hervorgerufen. Acetylsalicylsäure wurde ausführlich auf Mutagenität und Kanzerogenität untersucht; es wurden keine relevanten Hinweise auf mutagenes oder kanzerogenes Potential festgestellt. Es wurde beobachtet, dass Salicylate bei einer Reihe von Tierarten teratogene Effekte haben (z. B. Fehlbildungen an Herz und Skelett, Gastroschisis). Es gibt Berichte über Implantationsstörungen, embryo- und fetotoxische Effekte und Beeinträchtigung der Lernfähigkeit bei den Nachkommen bei Einnahme von Salicylaten während der Schwangerschaft.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

**Kapselinhalt**

*Filmtablette mit Rosuvastatin:*
Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (Typ 102)
Mikrokristalline Cellulose (Typ 112)
Schweres Magnesiumoxid
Crospovidon (Typ A)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat pflanzlich (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid × $H_2O$ (E 172)
Phospholipide aus Sojabohnen
Eisen(III)-oxid (E 172)
Xanthangummi
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

*Tablette mit Acetylsalicylsäure:*
Mikrokristalline Cellulose
Stärke (Mais)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Stearinsäure (Ph. Eur.)

**Kapselhülle:**
Oberteil

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Indigocarmin (E 132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × $H_2O$ (E 172)
Unterteil

Gelatine
Titandioxid (E 171)

Schwarze Tinte

Schellack E 904
Propylenglycol
Konzentrierte Ammoniak-Lösung
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Kaliumhydroxid

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus Polyamid/Aluminium/PVC-Laminat mit Aluminium-Deckfolie: 10, 28, 30, 56, 60, 90, 100 Kapseln in einer Schachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNGEN

APONTIS PHARMA Deutschland GmbH & Co. KG
Rolf-Schwarz-Schütte-Platz 1
40789 Monheim am Rhein
Telefon: 02173/8955-4949
Telefax: 02173/8955-4941

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

2202687.00.00
2202688.00.00
2202689.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
24. März.2021

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:
08. Oktober 2024

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2025

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt