

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

RosuAmlo® APONTIS® 10 mg/5 mg Hartkapseln

RosuAmlo® APONTIS® 10 mg/10 mg Hartkapseln

RosuAmlo® APONTIS® 20 mg/5 mg Hartkapseln

RosuAmlo® APONTIS® 20 mg/10 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

RosuAmlo APONTIS 10 mg/5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Hemicalcium) und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

RosuAmlo APONTIS 10 mg/10 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Hemicalcium) und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

RosuAmlo APONTIS 20 mg/5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Hemicalcium) und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

RosuAmlo APONTIS 20 mg/10 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Hemicalcium) und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

RosuAmlo APONTIS 10 mg/5 mg Hartkapseln

Hartgelatine kapseln, Größe 1, Kapselunterteil: lichtundurchlässig weiß mit roter Aufschrift „Aml 5 mg“, Kapseloberteil: lichtundurchlässig weiß mit grüner Aufschrift „Rsv 10 mg“.

RosuAmlo APONTIS 10 mg/10 mg Hartkapseln

Hartgelatine kapseln, Größe 00, Kapselunterteil: lichtundurchlässig weiß mit roter Aufschrift „Aml 10 mg“ und Linie, Kapseloberteil: lichtundurchlässig weiß mit grüner Aufschrift „Rsv 10 mg“.

RosuAmlo APONTIS 20 mg/5 mg Hartkapseln

Hartgelatine kapseln, Größe 00, Kapselunterteil: lichtundurchlässig weiß mit roter Aufschrift „Aml 5 mg“, Kapseloberteil: lichtundurchlässig weiß mit grüner Aufschrift „Rsv 20 mg“ und Linie.

RosuAmlo APONTIS 20 mg/10 mg Hartkapseln

Hartgelatine kapseln, Größe 00, Kapselunterteil: lichtundurchlässig weiß mit roter Aufschrift „Aml 10 mg“ und Linie, Kapseloberteil: lichtundurchlässig weiß mit grüner Aufschrift „Rsv 20 mg“ und Linie.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

RosuAmlo APONTIS ist als Substitutionstherapie zur Behandlung von Hypertonie bei

erwachsenen Patienten indiziert, deren Blutdruck bei gleichzeitiger Gabe von Rosuvastatin und Amlodipin als Einzeltabletten in der gleichen Dosisstärke wie im Kombinationspräparat ausreichend eingestellt ist. Das Arzneimittel ist angezeigt für die Behandlung von Hypertonie bei Erwachsenen mit erwartet hohem Risiko für ein erstmaliges kardiovaskuläres Ereignis (zur Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse) als Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren oder bei einer der folgenden koinzidenten Erkrankungen:

- primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind.
- Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der Patient sollte vor Behandlungsbeginn auf eine übliche cholesterinsenkende Diät eingestellt werden, die während des gesamten Behandlungszeitraums fortgesetzt werden sollte.

Die empfohlene Dosis beträgt eine RosuAmlo APONTIS Hartkapsel einmal täglich.

Die Fixdosiskombination ist nicht für die Initialtherapie geeignet.

Vor der Umstellung auf RosuAmlo APONTIS müssen die Patienten auf stabile Dosen der einzelnen Wirkstoffe, die zur gleichen Zeit eingenommen werden, eingestellt werden. Die Dosis von RosuAmlo APONTIS soll den Dosen der einzelnen Wirkstoffe der Kombination zum Zeitpunkt der Umstellung entsprechen.

Wenn die Änderung der Dosierung für einen der Wirkstoffe der Fixkombination aus irgendeinem Grund erforderlich ist (z. B. neu diagnostizierte verwandte Krankheiten, Änderung des Zustands des Patienten oder aufgrund von Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln), müssen wieder die Monopräparate eingesetzt werden, um die Dosierung zu bestimmen.

Bei Patienten mit Hypertonie wurde Amlodipin zusammen mit einem Thiaziddiuretikum, Alphablocker, Betablocker oder einem ACE-Hemmer angewendet.

Bei einer Begleittherapie mit Thiaziddiuretika, Betablocker oder ACE-Hemmern ist keine Dosisanpassung von Amlodipin erforderlich.

Ältere Personen

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Die Anwendung von RosuAmlo APONTIS bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist für alle Dosierungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 5.2).

Amlodipin ist nicht dialysierbar. Amlodipin muss daher bei Dialysepatienten mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Für Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen liegen keine Dosierungsempfehlungen für Amlodipin vor. Bei schweren Leberfunktionsstörungen wurde die Pharmakokinetik von Amlodipin nicht untersucht.

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. RosuAmlo APONTIS ist bei Patienten mit bestehender Lebererkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ethnische Unterschiede

Bei asiatischen Patienten wurde eine erhöhte systemische Exposition von Rosuvastatin beobachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Genetischer Polymorphismus

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

Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Myopathie sollte Rosuvastatin mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). RosuAmlo APONTIS ist nicht für eine initiale Therapie geeignet. Zu Beginn oder bei einer Änderung der Therapie sollten die Monopräparate gegeben werden.

Begleittherapie

Rosuvastatin ist ein Substrat verschiedener Transportproteine (z. B. OATP1B1 und BCRP). Das Risiko für eine Myopathie (einschließlich Rhabdomyolyse) ist erhöht, wenn Rosuvastatin gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln angewendet wird, die die Plasmakonzentration von Rosuvastatin aufgrund von Wechselwirkungen mit diesen Transportproteinen erhöhen können (z. B. Ciclosporin und bestimmte Proteasehemmer, einschließlich Kombinationen von Ritonavir mit Atazanavir, Lopinavir und/oder Tipranavir; siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Wenn möglich, sollte die Anwendung alternativer Arzneimittel in Erwägung gezogen werden und, wenn nötig, eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung mit 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 Rosu-

vastatin-Dosis sorgfältig geprüft werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RosuAml APONTIS bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. RosuAml APONTIS wird nicht für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren empfohlen.

Art der Anwendung

Die Einnahme von RosuAml APONTIS Hartkapseln kann zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Sie müssen mit Flüssigkeit geschluckt werden und dürfen nicht zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

In Verbindung mit Rosuvastatin

- bestehende Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten dauerhaften Erhöhung der Serumtransaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serumtransaminase-Konzentration auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes (ULN)
- schwere Nierenfunktionsstörung (Creatinin Clearance < 30 ml/min)
- Myopathie
- gleichzeitige Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (siehe Abschnitt 4.5)
- gleichzeitige Ciclosporin-Behandlung
- Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden.
- Überempfindlichkeit gegen Rosuvastatin

In Verbindung mit Amlodipin

- schwere Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogener Schock)
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose)
- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt
- Überempfindlichkeit gegen Amlodipin und Dihydropyridin-Derivate

In Verbindung mit RosuAml APONTIS

Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Wirkungen auf die Nieren

Eine mit Teststreifen diagnostizierte Proteinurie, meist tubulärer Genese, wurde bei Patienten beobachtet, die mit höheren Dosen Rosuvastatin, insbesondere 40 mg, behandelt wurden. Sie war in den meisten Fällen vorübergehend oder intermittierend. Es wurde nicht nachgewiesen, dass die Proteinurie ein Anzeichen für eine akute oder fortschreitende Erkrankung der Nieren ist (siehe Abschnitt 4.8).

Nach der Markteinführung wurden schwerwiegende renale Nebenwirkungen für die Dosis 40 mg häufiger gemeldet.

Amlodipin kann bei diesen Patienten in üblichen Dosierungen angewendet werden. Zwischen dem Grad der Niereninsuffizienz

und den Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel besteht keine Korrelation. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Aufgrund der Rosuvastatin-Komponente ist die Anwendung von RosuAml APONTIS bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung für alle Dosierungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 5.2).

Wirkungen auf die Skelettmuskulatur

Bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, wurde bei allen Dosierungen über Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur, z. B. Myalgie, Myopathie und selten Rhabdomyolyse berichtet, insbesondere bei Dosierungen über 20 mg Rosuvastatin. Nach der Anwendung von Ezetimib in Kombination mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern wurden sehr seltene Fälle von Rhabdomyolyse berichtet. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei der gleichzeitigen Anwendung ist daher Vorsicht geboten.

Creatinkinase-Bestimmung

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

Vor der Behandlung

RosuAml APONTIS sollte auf Grund der Rosuvastatin-Komponente, wie auch andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer enthaltende Produkte, nur mit Vorsicht bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse verschrieben werden. Solche Faktoren sind unter anderem:

- Nierenfunktionsstörung
- 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 > 70 Jahre
- Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.2)
- gleichzeitige Anwendung von Fibraten

Bei solchen Patienten muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt werden. Eine klinische Überwachung wird empfohlen. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant (um mehr als das 5-Fache) über dem oberen Normwert liegen, 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, insbe-

sondere 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 deutlich erhöht (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-Reduktase-Hemmer in der niedrigsten Dosierung und mit einer enghemmen Kontrolle in Betracht gezogen werden. Routinemäßige Kontrolle von CK-Werten 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 charakterisiert durch eine proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum Creatinkinase Werte, die auch nach Absetzen der Statin-Behandlung fortbestehen.

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

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). RosuAml APONTIS sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

RosuAml APONTIS darf nicht zusammen mit systemischen Formulierungen von Fusidinsäure bzw. nicht vor Ablauf von 7 Tagen nach Fusidinsäure-Behandlung angewendet werden. Bei Patienten, bei denen die systemische Anwendung von Fusidinsäure als unerlässlich betrachtet wird, sollte die Statinbehandlung für die Dauer der Fusidinsäure-Behandlung unterbrochen werden. Es liegen Berichte über Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) vor bei Patienten, die Fusidinsäure und Statine in Kombi-

nation erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Patienten sollte geraten werden, umgehend einen Arzt zu konsultieren, wenn bei ihnen Symptome wie Muskelschwäche, -schmerz oder Schmerzempfindlichkeit der Muskeln auftreten.

Die Statintherapie kann sieben Tage nach der letzten Fusidinsäureddosis wieder aufgenommen 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 mit RosuAml[®] APONTIS und Fusidinsäure nur von Fall-zu-Fall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung erwogen werden.

RosuAml[®] APONTIS sollte nicht bei Patienten mit akuten schweren Erkrankungen angewendet werden, die das Auftreten einer Myopathie begünstigen, 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).

Daptomycin

Bei gleichzeitiger Verabreichung von HMG-CoA-Reduktasehemmern (z. B. Rosuvastatin) und Daptomycin kann das Risiko einer Myopathie und/oder Rhabdomyolyse erhöht sein. Wenn der Nutzen einer gleichzeitigen Verabreichung dieses Risiko nicht überwiegt, sollte ein vorübergehendes Absetzen von RosuAml[®] APONTIS bei Patienten, die Daptomycin einnehmen, in Betracht gezogen werden. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung unvermeidbar ist, sollten die CK-Werte zwei bis drei Mal wöchentlich bestimmt werden, und die Patienten sollten engmaschig auf jegliche Anzeichen oder Symptome hin überwacht werden, die auf eine Myopathie hindeuten könnten (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkungen auf die Leber

So wie andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer enthaltende Produkte sollte RosuAml[®] APONTIS bei Patienten mit erheblichem Alkoholkonsum und/oder einer Lebererkrankung in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden.

Es wird empfohlen, vor sowie drei Monate nach Behandlungsbeginn mit Rosuvastatin Leberfunktionstests durchzuführen. RosuAml[®] APONTIS muss abgesetzt oder die Rosuvastatin-Dosis reduziert werden, wenn die Serumtransaminasen-Konzentration auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes 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 RosuAml[®] APONTIS begonnen wird.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert, und die AUC-Werte sind höher. Dosisempfehlungen bestehen nicht. Mit der Amlodipin-Therapie sollte daher bei diesen

Patienten am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden und sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung muss Amlodipin mit Vorsicht verabreicht werden. RosuAml[®] APONTIS ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung kontraindiziert.

Ethnische Unterschiede

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

Protease-Hemmer

Bei Patienten zeigte sich bei einer gleichzeitigen Einnahme von Rosuvastatin mit verschiedenen Protease-Hemmern in Kombination mit Ritonavir eine erhöhte systemische Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin.

Es sollte sowohl der Nutzen der Lipidsenkung durch die Anwendung von Rosuvastatin bei HIV-Patienten, die mit Protease-Hemmern behandelt werden, berücksichtigt werden, als auch die potenzielle Erhöhung der Rosuvastatin-Plasmakonzentration, wenn die Rosuvastatin-Behandlung bei Patienten eingeleitet oder hochtitriert wird, die Protease-Hemmer erhalten.

Die gleichzeitige Einnahme mit bestimmten Protease-Hemmern wird nicht empfohlen, es sei denn, die Rosuvastatin-Dosis wird entsprechend angepasst (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Interstitielle Lungenerkrankung

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 zukünftigen 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 gemeldete 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.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Rosuvastatin wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, berichtet. Zum Zeitpunkt der Verordnung sollten Patienten über die Anzeichen und Symptome von schweren Hautreaktionen aufgeklärt und engmaschig überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktion hindeuten, sollte RosuAml[®] APONTIS sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

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

Hypertensive Krise

Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten noch nicht bestätigt werden.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist auf Grund der Amlodipin-Komponente Vorsicht geboten. In einer placebo-kontrollierten Langzeitstudie gab es im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödemen (siehe Abschnitt 5.1). Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

Natriumgehalt

RosuAml[®] APONTIS enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In Verbindung mit Rosuvastatin

Auswirkung von Begleitmedikation auf Rosuvastatin

Transporterprotein-Hemmer: Rosuvastatin ist ein Substrat bestimmter Transporterproteine, einschließlich des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1 und des Efflux-Transporters BCRP. Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin mit Arzneimitteln, die diese Transporterproteine hemmen, führt möglicherweise zu erhöhten Rosuvastatin-Plasmakonzentrationen und 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 (siehe Tabelle 1). Rosuvastatin ist kontraindiziert bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin er-

halten (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung hatte keinen Einfluss auf die Ciclosporin-Plasmakonzentration.

Protease-Hemmer: 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).

Gemfibrozil und andere lipidsenkende Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Gemfibrozil führte zu einem zweifachen Anstieg der C_{max} und 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-Reduktase-Hemmern gegeben werden, wahrscheinlich, weil sie eine Myopathie hervorrufen können, wenn sie allein gegeben werden.

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

Daptomycin: Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von HMG-CoA-Reduktasehemmern (z. B. Atorvastatin) und Daptomycin wurden Fälle von Myopathie und/oder Rhabdomyolyse berichtet. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung unvermeidbar ist, wird zu einer angemessenen klinischen Überwachung geraten (siehe Abschnitt 4.4).

Antacida: Die gleichzeitige Verabreichung von Rosuvastatin 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 RosuAml APONTIS verabreicht wurde. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung wurde nicht untersucht.

Erythromycin: Die gleichzeitige Einnahme 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, ausgelöst durch Erythromycin, verursacht werden.

Cytochrom P450-Enzyme: Ergebnisse aus *in-vitro* und *in-vivo*-Studien zeigen, dass Rosuvastatin auf Cytochrom P450-Isoenzyme weder hemmend noch induzierend wirkt. Außerdem ist Rosuvastatin ein schlechtes Substrat für diese Isoenzyme. Daher sind keine Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten, die auf einem durch Cytochrom P-450 vermittelten Metabolismus basieren.

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.

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

Wechselwirkungen, welche eine Rosuvastatin-Dosisanpassung notwendig 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. 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; zum Beispiel eine 20 mg Dosis Rosuvastatin mit Gemfibrozil (1,9-facher Anstieg) und eine 10-mg-Dosis Rosuvastatin mit einem Atazanavir/Ritonavir-Kombinationspräparat (3,1-facher Anstieg).

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 Rosuvastatin-Dosis über 20 mg ist Vorsicht geboten.

Siehe Tabelle 1

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; Fosam-

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

| Dosis-Regime des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels | Rosuvastatin Dosierungsschema | Veränderung der Rosuvastatin AUC* |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| Erhöhung der AUC von Rosuvastatin um das 2-Fache oder mehr als das 2-Fache | | |
| 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 alle 2 Tage | 10 mg Einzeldosis | 2,9-fach ↑ |
| Velpatasvir 100 mg einmal täglich | 10 mg, Einzeldosis | 2,7-fach ↑ |
| Ombitasvir 25 mg / Paritaprevir 150 mg / Ritonavir 100 mg einmal täglich / Dasabuvir 400 mg zweimal täglich, 14 Tage | 5 mg, Einzeldosis | 2,6-fach ↑ |
| Teriflunomid | 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 nach 24 Stunden | 20 mg, Einzeldosis | 2-fach ↑ |
| Fostamatinib 100 mg zweimal täglich | 20 mg, Einzeldosis | 2,0-fach ↑ |
| Tafamidis 61 mg zweimal täglich an Tag 1 und 2, danach einmal täglich Tag 3 bis 9 | 10 mg Einzeldosis | 2,0-fach ↑ |

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

| Erhöhung der AUC von Rosuvastatin um weniger als das 2-Fache | | |
|--|--------------------------------------|--|
| Dosis-Regime des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels | Rosuvastatin Dosierungsschema | 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 | | |
| Dosis-Regime des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels | Dosis-Regime 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 "↑" dargestellt, keine Veränderung als "↔", eine Verminderung als "↓" gekennzeichnet. | | |
| ** Es wurden mehrere Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit verschiedenen Rosuvastatin-Dosierungen durchgeführt. Die Tabelle zeigt die signifikantesten Verhältnisse. | | |

prenavir 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-Reduktase-Hemmern können der Behandlungsbeginn mit Rosuvastatin oder eine Steigerung der Dosis bei Patienten, die gleichzeitig mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin oder einem anderen Cumarin-Antikoagulans) behandelt werden, zu einem Anstieg der International Normalised Ratio (INR) führen. Ein Absetzen oder eine Dosisreduzierung von Rosuvastatin können zu einer 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 Ethinylestradiol- und Norgestrel-AUC. Diese erhöhten Plasmaspiegel sollten bei der Wahl der Dosierung oraler Verhütungsmittel berücksichtigt werden. Es gibt keine pharmakokinetischen Daten von Patienten, die gleichzeitig Rosuvastatin und eine Hormonersatztherapie erhalten. Daher kann ein ähnlicher Effekt nicht ausgeschlossen werden. Die Kombination wurde jedoch vielfach von Frauen in klinischen Studien angewendet und gut vertragen.

Andere Arzneimittel:

Digoxin: Auf Grundlage von Ergebnissen spezifischer Studien zur Erfassung von

Wechselwirkungen sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Digoxin zu erwarten.

Fusidinsäure: Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Rosuvastatin und Fusidinsäure durchgeführt. Das Myopathie-Risiko, einschließlich Rhabdomyolyse, kann durch die gleichzeitige systemische Anwendung von Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung (sei er pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt oder beides) ist bisher nicht bekannt. Es liegen Berichte über Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten vor, die diese Kombination erhielten.

Wenn die Behandlung mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, sollte die Behandlung mit Rosuvastatin während der gesamten Dauer der Fusidinsäure-Behandlung unterbrochen werden. Siehe auch Abschnitt 4.4.

In Verbindung mit Amlodipin

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Amlodipin

CYP3A4-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition und damit zu einem erhöhten Risiko von Hypotonie führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei älteren Patienten ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

CYP3A4-Induktoren: Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]).

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

Dantrolen (Infusion): Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämierisikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Kalziumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärkt die Blutdrucksenkung anderer Arzneimittel mit antihypertensiver Wirkung.

Tacrolimus: Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amlodipin besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut. Der pharmakokinetische Mechanismus dieser Interaktion ist jedoch nicht vollständig geklärt. Um eine Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei der Verabreichung von Amlodipin an einen Patienten unter Tacrolimusbehandlung der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und die Tacrolimusdosis gegebenenfalls angepasst werden.

mTOR(mechanistic target of Rapamycin)-Inhibitoren: mTOR-Inhibitoren, wie z. B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus, sind CYP3A-Substrate und Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Amlodipin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit mTOR-Inhibitoren die mTOR-Inhibitoren-Exposition erhöhen.

Ciclosporin: Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Ciclosporin und Amlodipin an gesunden Probanden oder anderen Patientengruppen durchgeführt. Eine Ausnahme sind Patienten mit Nierentransplantationen, bei denen variable Anstiege der Talspiegelkonzentrationen (durchschnittlich 0 % bis 40 %) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantationen, sollte unter Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Ciclosporinspiegel erwogen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Ciclosporin vorgenommen werden.

Simvastatin: Die gleichzeitige Mehrfachgabe von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer 77%igen Erhöhung der Simvastatin-Exposition. Bei Patienten, die Amlodipin erhalten, ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu beschränken.

In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

RosuAml APONTIS ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden.

Schwangerschaft

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. Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher nicht bestätigt werden.

In Tierstudien wurde die toxische Wirkung von Rosuvastatin auf die Reproduktionstoxizität nur begrenzt nachgewiesen, während für Amlodipin bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.3). Wenn eine Patientin während der Behandlung mit diesem Medikament schwanger wird, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.

Stillzeit

RosuAml APONTIS ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilbereich von 3 bis 7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat. Begrenzte Daten aus veröffentlichten Berichten weisen darauf hin, dass Rosuvastatin in der Muttermilch vorhanden ist. Rosuvastatin wird in die Milch von Ratten ausgeschieden. Aufgrund des Wirkmechanismus von Rosuvastatin besteht ein potenzielles Risiko für schädliche Auswirkungen beim Säugling. Rosuvastatin ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität

Bei einigen Patienten, die mit Calciumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten im Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich negative Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

RosuAml APONTIS hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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

Amlodipin kann geringe oder mäßig ausgeprägte Einflüsse auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Falls Patienten unter Behandlung mit Amlodipin an Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein. Vorsicht ist hier angezeigt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils: Nebenwirkungen, die zuvor für eine der beiden Einzelkomponenten (Rosuvastatin oder Amlodipin) berichtet wurden, können

potenziell unerwünschte Reaktionen für RosuAml APONTIS sein.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Amlodipin sind Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Palpitationen, Hautrötung (v. a. im Gesicht) mit Wärmegefühl, Bauchschmerzen, Übelkeit, Knöchelschwellungen, Ödeme und Müdigkeit.

Die mit Rosuvastatin beobachteten Nebenwirkungen sind üblicherweise leicht und vorübergehend. In kontrollierten klinischen Studien brachen weniger als 4 % der mit Rosuvastatin behandelten Patienten die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

- 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

- Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Siehe Tabelle

| MedDRA Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit | |
|--|--|---------------|---------------|
| | | Rosuvastatin | Amlodipin |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Leukozytopenie, | - | Sehr selten |
| | Thrombozytopenie | Selten | Sehr selten |
| Erkrankungen des Immunsystems | allergische Reaktionen | - | Sehr selten |
| | Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem | Selten | - |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Hyperglykämie | - | Sehr selten |
| Endokrine Erkrankungen | Diabetes mellitus ¹ | Häufig | - |
| Psychiatrische Erkrankungen | Schlafstörungen (Schlaflosigkeit, Albträume), Depression | Nicht bekannt | Gelegentlich |
| | Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst) | - | Gelegentlich |
| | Verwirrung | - | Selten |
| Erkrankungen des Nervensystems | Schwindelgefühl, Kopfschmerzen | Häufig | Häufig |
| | Synkope | - | Gelegentlich |
| | Schläfrigkeit | - | Häufig |
| | Tremor, Geschmacksstörungen, Hypästhesien, Parästhesien | - | Gelegentlich |
| | Erhöhter Muskeltonus | - | Sehr selten |
| | periphere Neuropathie | Nicht bekannt | Sehr selten |
| | Polyneuropathie, Gedächtnisverlust | Sehr selten | - |
| | Myasthenia gravis | Nicht bekannt | - |
| Augenerkrankungen | Extrapyramidale Erkrankungen | - | Nicht bekannt |
| | Sehstörungen (einschließlich Diplopie) | - | Häufig |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Okuläre Myasthenie | Nicht bekannt | - |
| | Tinnitus | - | Gelegentlich |
| Herzerkrankungen | Palpitationen | - | Häufig |
| | Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikulärer Tachykardien und Vorhofflimmern) | - | Gelegentlich |
| | Myokardinfarkt | - | Sehr selten |

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

| MedDRA System- organklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit | |
|---|---|---------------|---------------|
| | | Rosuvastatin | Amlodipin |
| Gefäßerkrankungen | Hautrötung mit Wärmegefühl | - | Häufig |
| | Hypotonie | - | Gelegentlich |
| | Vaskulitis | - | Sehr selten |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Dyspnoe | Nicht bekannt | Gelegentlich |
| | Rhinitis | - | Gelegentlich |
| | Husten | Nicht bekannt | Gelegentlich |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | veränderte Darmentleerungs- gewohnheiten (einschließlich Diarrhoe und Verstopfung) | - | Häufig |
| | Erbrechen | - | Gelegentlich |
| | Bauchschmerzen | Häufig | Häufig |
| | Nausea | Häufig | Häufig |
| | Dyspepsie | - | Häufig |
| | Mundtrockenheit | - | Gelegentlich |
| | Gastritis, Gingivahyperplasie | - | Sehr selten |
| | Verstopfung | Häufig | - |
| | Pankreatitis | Selten | Sehr selten |
| | Diarrhoe | Nicht bekannt | - |
| Leber- und Gallen- erkrankungen | Hepatitis | Sehr selten | Sehr selten |
| | Gelbsucht | Sehr selten | Sehr selten |
| | Erhöhte Transaminasen* | Selten | Sehr selten |
| Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes | Alopezie | - | Gelegentlich |
| | Purpura, Hautverfärbung, Hyper- hidrose, Exanthem | - | Gelegentlich |
| | Angioödem, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Quincke- Ödem, Lichtempfindlichkeit | - | Sehr selten |
| | Ausschlag | Gelegentlich | Gelegentlich |
| | Pruritus | Gelegentlich | Gelegentlich |
| | Urtikaria | Gelegentlich | Gelegentlich |
| | Stevens-Johnson-Syndrom | Nicht bekannt | Sehr selten |
| | Toxische epidermale Nekrolyse | - | Nicht bekannt |
| | Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) | Nicht bekannt | - |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen | Knöchelschwellungen | - | Häufig |
| | Rückenschmerzen | - | Gelegentlich |
| | Muskelkrämpfe | - | Häufig |
| | Myalgien | Häufig | Gelegentlich |
| | Myopathie (einschließlich Myositis) | Selten | - |
| | Rhabdomyolyse | Selten | - |
| | Lupus-ähnliches Syndrom | Selten | - |
| | Muskelruptur | Selten | - |
| | Arthralgien | Sehr selten | Gelegentlich |
| | Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie | Nicht bekannt | - |
| | Sehnenerkrankungen, manchmal durch eine Ruptur verkompliziert | Nicht bekannt | - |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Miktionsstörungen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz | - | Gelegentlich |
| | Hämaturie | Sehr selten | - |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Potenzstörung (Impotenz) | - | Gelegentlich |
| | Gynäkomastie | Sehr selten | Gelegentlich |

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Rosuvastatin

Wirkungen auf die Nieren

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

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

Wirkungen auf die Skelettmuskulatur

Bei allen Dosierungen von Rosuvastatin, insbesondere bei Dosierungen von mehr als 20 mg 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-Werte erhöht sind (um mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes), sollte die Behandlung abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungen auf die Leber

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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Störung der Sexualfunktion
- In Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenerkrankung (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.

Fortsetzung der Tabelle

| MedDRA System- organklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit | |
|---|---|---------------|--------------|
| | | Rosuvastatin | Amlodipin |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Asthenie | Häufig | Häufig |
| | Müdigkeit | - | Häufig |
| | Ödeme | Nicht bekannt | Sehr häufig |
| | Thoraxschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein | - | Gelegentlich |
| Untersuchungen | Gewichtszunahme, Gewichts- abnahme | - | Gelegentlich |

¹ Die Häufigkeit hängt vom Vorhandensein oder Fehlen von Risikofaktoren (Nüchtern-blutzucker $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², erhöhten Triglyceriden, Hypertonieanamnese) ab.

* Bei Amlodipin meist in Zusammenhang mit Cholestase.

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

Es gibt keine veröffentlichten Daten zu Rosuvastatin Überdosierung.

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine markante Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise Reflextachykardie führen kann. Ausgeprägte und möglicherweise anhaltende systemische Hypotonie bis hin zu und einschließlich einer tödlichen Schockreaktion wurden berichtet.

Als Folge einer Überdosierung mit Amlodipin wurde selten von nicht-kardiogenem Lungenödem berichtet, welches sich verzögert manifestieren kann (24–48 Stunden nach Einnahme) und Beatmungshilfe erforderlich macht. Frühzeitige Wiederbelebensmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.

Behandlung

Es gibt keine spezielle Therapie im Falle einer Überdosierung mit Rosuvastatin.

Im Falle einer Überdosierung mit RosuAmlo APONTIS muss die Behandlung gestoppt und der Patient symptomatisch behandelt und, falls erforderlich, unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Es sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden und die CK-Werte sollten überwacht werden.

Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz und der Urinausscheidung. Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor ver-

abreicht werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Calciumkanalblockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird.

Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht erfolgversprechend.

Es ist unwahrscheinlich, dass eine Hämodialyse von Rosuvastatin von Nutzen ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen in Kombination mit anderen Mitteln, ATC- Code: C10BX09.

Wirkungsmechanismus

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.

Amlodipin

Amlodipin ist ein Calciumantagonist vom Dihydropyridintyp, der den Einstrom von Calciumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Calciumkanäle; Calciumkanalblocker).

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf der Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antianginös wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt, es verringert die Ischämie jedoch durch folgende zwei Wirkungen:

1. Periphere Arteriolen werden erweitert. Damit wird der periphere Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss, gesenkt. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.
2. Wahrscheinlich bewirkt Amlodipin eine Dilatation von koronaren Arterien und Arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder vasospastische Angina) verstärkt.

Pharmakodynamische Effekte

Rosuvastatin

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

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

Amlodipin

Bei Hypertonikern führt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist bei Amlodipin-gabe nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.

Bei Patienten mit Angina pectoris bewirkt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin eine Erhöhung der Belastbarkeit, eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der Be-

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 |

schwerden sowie bis zur ST- Strecken-Senkung um 1 mm und eine Senkung der Anfallshäufigkeit und des Glyceroltrinitrat-bedarfs.

Unter Amlodipin kam es zu keinen unerwünschten metabolischen Wirkungen oder zu Veränderungen der Lipidwerte. Es kann bei Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht angewendet werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rosuvastatin

Rosuvastatin ist bei erwachsenen Patienten mit Hypercholesterinämie mit und ohne Hypertriglyceridämie wirksam, unabhängig von Faktoren wie Abstammung, Geschlecht oder Alter. Das Gleiche gilt für spezielle Patientengruppen wie Diabetiker oder Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie.

Gepoolte Daten aus Phase-III-Studien haben gezeigt, dass Rosuvastatin bei einem Großteil der Patienten mit Hypercholesterinämie vom Typ IIa und IIb (mittlere LDL-C-Ausgangswerte ca. 4,8 mmol/l) wirksam ist, wobei die anerkannten Richtwerte der European Atherosclerosis Society (EAS; 1998) erreicht werden; ca. 80 % der mit 10 mg Rosuvastatin behandelten Patienten erreichten die EAS-Richtwerte für die LDL-C-Konzentration (< 3 mmol/l).

In einer groß angelegten Studie an Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie erhielten 435 Patienten Rosuvastatin in Dosierungen von 20 mg bis 80 mg Rosuvastatin nach einem forcierten Titrationsdesign. Alle Dosen zeigten eine günstige Wirkung auf die Lipidparameter und die Therapieziele wurden erreicht. Nach einer Titration auf eine tägliche Dosis von 40 mg Rosuvastatin (12-wöchige Behandlung) war der LDL-C-Wert um 53 % reduziert. 33 % der Patienten erreichten die EAS-Richtwerte für den LDL-C-Wert (< 3 mmol/l).

In einer offenen Studie nach dem forcierten Titrationsdesign wurde bei 42 Patienten (einschließlich 8 pädiatrischer Patienten) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie das Ansprechen auf Dosen von 20 bis 40 mg Rosuvastatin untersucht. In dieser Patientengruppe betrug die durchschnittliche LDL-C-Reduktion 22 %.

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

In der Studie „Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)“ wurde die Wirkung von Rosuvastatin in Hinblick auf das Auftreten von größeren atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen bei 17802 Männern (≥ 50 Jahre) und Frauen (≥ 60 Jahre) untersucht.

Die Studienteilnehmer erhielten nach dem Zufallsprinzip Placebo (n = 8901) oder 20 mg Rosuvastatin einmal täglich (n = 8901) und wurden für eine Dauer von 2 Jahren beobachtet.

Die LDL-C-Konzentration wurde in der Rosuvastatin-Gruppe im Vergleich zu der Placebo-Gruppe um 45 % (p < 0,001) gesenkt.

Eine Post-hoc-Analyse einer Untergruppe von Hochrisiko-Patienten mit einer Ausgangs-Risikoberechnung nach Framingham von > 20 % (1558 Patienten) ergab eine signifikante Verminderung des kombinierten Endpunkts von kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt (p < 0,028) bei der Behandlung mit Rosuvastatin verglichen mit Placebo. Die absolute Verminderung des Risikos bei der Ereignisrate pro 1000 Patiententjahre war 8,8. Die Gesamtsterblichkeit (p = 0,193) war in dieser Hochrisiko-Gruppe unverändert.

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

In der JUPITER-Studie brachen 6,6 % der mit Rosuvastatin und 6,2 % der mit Placebo behandelten Patienten die Einnahme des Studienmedikamentes aufgrund eines unerwarteten Ereignisses ab. Die häufigsten unerwarteten Ereignisse, die zur Behandlungsunterbrechung führten, waren: Myalgien (0,3 % Rosuvastatin, 0,2 % Placebo), abdominale Schmerzen (0,03 % Rosuvastatin, 0,02 % Placebo) und Ausschlag (0,02 % Rosuvastatin, 0,03 % Placebo). Die häufigsten unerwarteten Ereignisse, deren Rate größer oder gleich Placebo war, sind Harnwegsinfektionen (8,7 % Rosuvastatin, 8,6 % Placebo), Nasen-Rachen-Entzündung (7,6 % Rosuvastatin, 7,2 % Placebo), Rücken-

schmerzen (7,6 % Rosuvastatin, 6,9 % Placebo) und Myalgien (7,6 % Rosuvastatin, 6,6 % Placebo).

Amlodipin

Anwendung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

In einer unabhängigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multizenterstudie mit 1.997 Patienten (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis – CAMELOT) wurde die Wirkung von Amlodipin auf die Verhinderung klinischer Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit überprüft. Über 2 Jahre wurden von diesen Patienten 663 mit 5 bis 10 mg Amlodipin behandelt, 673 Patienten wurden mit 10 bis 20 mg Enalapril behandelt und 655 Patienten erhielten Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie mit Statinen, Betablockern, Diuretika oder Aspirin. Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die Ergebnisse zeigen, dass es bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit unter der Behandlung mit Amlodipin zu weniger Krankenhauseinweisungen wegen Angina pectoris und Revaskularisierungsmaßnahmen kommt.

Siehe Tabelle 3

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Grad II bis IV zeigten hämodynamische Untersuchungen und kontrollierte klinische Belastungsstudien keine klinische Verschlechterung durch Amlodipin. Messparameter waren Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik. Eine placebokontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III bis IV, die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigte, dass Amlodipin zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte.

Tabelle 3: Häufigkeit signifikanter klinischer Ergebnisse in CAMELOT

| Primärer Endpunkt | Kardiovaskuläre Ereignisse, Anzahl (%) | | | Amlodipin vs. Placebo | |
|--|--|------------|------------|-----------------------|------|
| | | | | | |
| Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse | 110 (16.6) | 151 (23.1) | 136 (20.2) | 0.69 (0.54–0.88) | .003 |
| <u>Einzelne Ereignisse</u> | | | | | |
| Revaskularisation der Koronararterien | 78 (11.8) | 103 (15.7) | 95 (14.1) | 0.73 (0.54–0.98) | .03 |
| Krankenhauseinweisungen wegen Angina pectoris | 51 (7.7) | 84 (12.8) | 86 (12.8) | 0.58 (0.41–0.82) | .002 |
| Nicht tödlicher Myokardinfarkt | 14 (2.1) | 19 (2.9) | 11 (1.6) | 0.73 (0.37–1.46) | .37 |
| Apoplex oder transiente ischämische Attacke | 6 (0.9) | 12 (1.8) | 8 (1.2) | 0.50 (0.19–1.32) | .15 |
| Kardiovaskulärer Tod | 5 (0.8) | 2 (0.3) | 5 (0.7) | 2.46 (0.48–12.7) | .27 |
| Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz | 3 (0.5) | 5 (0.8) | 4 (0.6) | 0.59 (0.14–2.47) | .46 |
| Herzstillstand mit Wiederbelebung | 0 | 4 (0.6) | 1 (0.1) | NA | .04 |
| Neu aufgetretene periphere Gefäßkrankheit | 5 (0.8) | 2 (0.3) | 8 (1.2) | 2.6 (0.50–13.4) | .24 |

In einer anschließenden, langfristigen und placebokontrollierten Studie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III und IV ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrundeliegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, ergab sich für Amlodipin kein Einfluss auf die gesamte kardiovaskuläre Mortalität. In der gleichen Patientenpopulation wurde Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemen in Verbindung gebracht.

Treatment-to-Prevent-Heart-Attack (ALLHAT)-Studie

Um neuere Therapieansätze zu vergleichen, wurden die Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität in einer randomisierten doppelblinden Studie untersucht (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, [ALLHAT]): täglich 2,5 bis 10 mg Amlodipin (Calciumkanalblocker) oder 10 bis 40 mg Lisinopril (ACE-Hemmer) täglich als First-Line-Therapie im Vergleich mit dem Thiaziddiuretikum Chlortalidon (12,5 bis 25 mg täglich) bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie.

In diese Studie wurden insgesamt 33.357 Hypertoniepatienten ab einem Alter von 55 Jahren eingeschlossen und über durchschnittlich 4,9 Jahre beobachtet. Sie hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Apoplex in der Anamnese (> 6 Monate vor Einschluss in die Studie) bzw. eine andere nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung (insgesamt 51,5 %), Typ 2 Diabetes (36,1 %) HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), durch EKG oder Echokardiographie bestätigte linksventrikuläre Hypertrophie (20,9 %), Zigarettenraucher (21,9 %).

Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Tod durch koronare Herzkrankheit und nicht tödlichem Myokardinfarkt. Zwischen der Amlodipintherapie und der Chlortalidontherapie ergab sich hinsichtlich des primären Endpunkts kein signifikanter Unterschied (RR 0,98; 95 %-KI 0,90 bis 1,07; $p = 0,65$). Bei den sekundären Endpunkten war die Häufigkeit von Herzinsuffizienz (Bestandteil eines zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipintherapie im Vergleich mit der Chlortalidongruppe signifikant höher (10,2 % vs. 7,7 %; RR 1,38; 95 %-KI 1,25 bis 1,52; $p < 0,001$). Bei der Gesamtmortalität gab es jedoch zwischen der Amlodipintherapie und der Chlortalidontherapie keine signifikanten Unterschiede (RR 0,96; 95 %-KI 0,89 bis 1,02; $p = 0,20$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Verteilung

Rosuvastatin/Amlodipin

Die Absorptionsrate und das Ausmaß der Absorption von RosuAmlo APONTIS sind äquivalent der Bioverfügbarkeit bei Einzeldosis von Rosuvastatin und Amlodipin. In einer Pharmakokinetik-Studie führte die gleichzeitige Verabreichung von 10 mg Amlodipin zu einem etwa 1,2- bzw. 1,1-fachen Anstieg der C_{max} bzw. AUC von Rosuvastatin.

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 % von Rosuvastatin wird an Plasmaproteine, vor allem an Albumin, gebunden.

Amlodipin

Nach Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen nach 6 bis 12 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen beträgt etwa 64 bis 80 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. In vitro konnte gezeigt werden, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaproteine gebunden sind. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

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, 2C19, 3A4 und 2D6 waren in geringerem Ausmaß beteiligt. Die identifizierten Hauptmetaboliten sind N-Desmethyl- und Lactonmetaboliten. Der N-Desmethylmetabolit ist etwa 50 % weniger wirksam als Rosuvastatin, während die Lactonform als klinisch unwirksam angesehen wird. Mehr als 90 % der zirkulierenden HMG-CoA-Reduktase-Hemmeraktivität 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. Das geometrische Mittel der Plasmaclearance beträgt ca. 20 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit nimmt bei höheren Dosen nicht zu. Die geometrische durchschnittliche Plasma-Clearance beträgt ca. 50 l/Minute (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.

Amlodipin

Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Amlodipin wird in der Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Urin werden 10 % der Substanz unverändert sowie 60 % der Metaboliten ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

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

Spezielle Patientengruppen

Alter und Geschlecht

Alter oder Geschlecht haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rosuvastatin bei Erwachsenen. Die Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter, familiärer Hypercholesterinämie war jener von erwachsenen Freiwilligen ähnlich.

Die Zeitspanne bis zum Erreichen von maximalen Plasmakonzentrationen von Amlodipin ist bei älteren und jüngeren Patienten ähnlich. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

Ethnische Unterschiede

Pharmakokinetische Studien zeigen eine annähernd zweifache Erhöhung der durchschnittlichen AUC und C_{max} von Rosuvastatin bei Asiaten (Japaner, Chinesen, Filipinos, Vietnamesen und Koreaner) im Vergleich zu Kaukasiern. In der Studie zeigen eine ungefähr 1,3-fache Erhöhung der mittleren AUC und C_{max} . Eine pharmakokinetische Analyse mit Hilfe des Populationsansatzes zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede 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 (Creatinin-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.

Leberinsuffizienz

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.

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigen eine verringerte Clearance von Amlodipin, was zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer um ca. 40 bis 60 % erhöhten AUC führt.

Genetischer Polymorphismus

Die Disposition von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern, einschließlich Rosuvastatin, be-

trifft 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 Patienten, 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 den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Spezifische Untersuchungen zum Einfluss auf hERG wurden nicht evaluiert. Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf: In Toxizitätsstudien mit 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.

Amlodipin

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50- mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: über 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität.

Die höchste Dosis (für Mäuse gleich viel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten. Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomenniveau.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Maisstärke
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon (Typ A)
Natriumstearylfumarat (Ph. Eur.)

Kapselhülle:

Gelatine
Titandioxid (E 171)

Rote Druckfarbe:

Schellack (E 904)
Propylenglycol (E 1520)
Konzentrierte Ammoniaklösung (E 527)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Kaliumhydroxid (E 525)

Grüne Druckfarbe:

Schellack (E 904)
Titandioxid (E 171)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Konzentrierte Ammoniaklösung (E 527)
Propylenglycol (E 1520)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PA/Aluminium/PVC//Aluminium-Blisterverpackungen: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 und 100 Hartkapseln in einer Faltschachtel. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Adamed Pharma S. A.
Pierków, Mariana Adamkiewiczza str. 6A
05-152 Czosnów
Polen

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

RosuAmlo APONTIS 10 mg/5 mg Hartkapseln: 98881.00.00
RosuAmlo APONTIS 10 mg/10 mg Hartkapseln: 98882.00.00
RosuAmlo APONTIS 20 mg/5 mg Hartkapseln: 98883.00.00
RosuAmlo APONTIS 20 mg/10 mg Hartkapseln: 98884.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

03. Dezember 2018

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

