1. Bezeichnung der Arzneimittel

Crestor® 5 mg Filmtabletten
Crestor® 10 mg Filmtabletten
Crestor® 20 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Crestor 5 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 5 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Hemicalcium).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 94,88 mg Lactose-Monohydrat.

Crestor 10 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 10 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Hemicalcium).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 91,3 mg Lactose-Monohydrat.

Crestor 20 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 20 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Hemicalcium).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 182,6 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

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

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

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

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Hypercholesterinämie
Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind.

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Behandlung von Hypercholesterinämie
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg oder 10 mg Rosuvastatin einmal täglich zur Einnahme. Diese Empfehlung gilt sowohl bei Neueinstellungen von Patienten auf Statine als auch bei Patienten, die von anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern umgestellt werden.

Bei der Wahl der Anfangsdosis sollten der individuelle Cholesterinwert, ein zukünftiges Herz-Kreislauf-Risiko sowie das potenzielle Nebenwirkungsrisiko berücksichtigt werden (siehe unten).
Wenn erforderlich kann eine Dosisanpassung auf die nächsthöhere Dosis nach 4 Wochen erfolgen (siehe Abschnitt 5.1). Angesichts der erhöhten Melderate von Nebenwirkungen bei einer Rosuvastatin-Dosis von 40 mg im Vergleich zu niedrigeren Dosierungen (siehe Abschnitt 4.8) sollte letztlich eine Titration auf eine Maximaldosis von 40 mg Rosuvastatin pro Tag nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie sowie bei hohem kardiovaskulärem Risiko (besonders bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie) in Betracht gezogen werden, die das angestrebte Therapieziel mit 20 mg Rosuvastatin pro Tag nicht erreichen und bei denen routinemäßige Kontrollen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Überwachung durch einen Spezialisten wird zu Beginn der Anwendung der 40-mg-Dosierung von Rosuvastatin empfohlen.

Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse
In der Studie zur Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse war die angewendete Dosierung 20 mg pro Tag (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche
Die pädiatrische Anwendung sollte nur von Spezialisten durchgeführt werden.

Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren (Tanner-Stadium < II–V)
Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
Bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die übliche Anfangsdosis 5 mg täglich.

- Bei Kindern zwischen 6 und 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie liegt der übliche Dosisbereich bei 5 – 10 mg 1-mal täglich zur Einnahme. Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 10 mg wurden bei dieser Gruppe nicht untersucht.
- Bei Kindern zwischen 10 und 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie liegt der übliche Dosisbereich bei 5 – 20 mg 1-mal täglich zur Einnahme. Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 20 mg wurden bei dieser Gruppe nicht untersucht.

Wie von pädiatrischen Behandlungsempfehlungen empfohlen, sollte die Titration bei pädiatrischen Patienten gemäß ihrer individuellen Reaktion und Tolerabilität erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Kinder und Jugendliche sollten auf eine standardisierte cholesterinsenkende Diät eingestellt werden, bevor eine Behandlung mit Rosuvastatin begonnen wird. Diese Diät sollte während der Behandlung mit Rosuvastatin fortgeführt werden.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
Bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie ist die empfohlene Maximaldosis 20 mg einmal täglich.

Die übliche Startdosis beträgt 5 bis 10 mg einmal täglich, abhängig von Alter, Gewicht und Vorbehandlung mit Statinen. Die Auftitrierung bis zu einem Maximum von 20 mg einmal täglich ist möglich.

Die Auftitrierung sollte bei pädiatrischen Patienten in Abhängigkeit von individuellem Ansprechen und Verträglichkeit erfolgen, so wie es die pädiatrischen Behandlungsempfehlungen vorgeben (siehe Abschnitt 4.4). Sowohl Kinder als auch Jugendliche sind vor Therapiebeginn mit Rosuvastatin auf eine cholesterinsenkende Standarddiät zu setzen, die auch während der Therapie fortzuführen ist.

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

Die 40-mg-Tablette ist für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht geeignet.

Kinder unter 6 Jahren
Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren wurde nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von Crestor bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen.

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

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) ist 5 mg Rosuvastatin pro Tag. Die Dosis 40 mg ist bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert. Die Anwendung von Crestor bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist für alle Dosierungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Die systemische Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin 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. Crestor ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.3).

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

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 Crestor empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

Dosierung bei Patienten mit Prädisposition für Myopathie
Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie ist 5 mg Rosuvastatin pro Tag (siehe Abschnitt 4.4).

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

Begleittherapie
Rosuvastatin ist ein Substrat verschiedener Transportproteine (z. B. OATP1B1 und BCRP). Das Risiko für eine Myopathie (einschließlich Rhabdomyolyse) ist erhöht, wenn Crestor 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 Crestor erwogen werden. In Situationen, in denen die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Crestor nicht vermieden werden kann, sollten Nutzen und Risiko der gleichzeitigen Behandlung sowie Anpassungen der Crestor-Dosis sorgfältig geprüft werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

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

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

(siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Eine Beurteilung der Nierenfunktion als Teil der routinemäßigen Überwachung von Patienten, die mit einer Dosis von 40 mg behandelt werden, sollte in Betracht gezogen werden.

Wirkungen auf die Skelettmuskulatur
Bei Patienten, die mit Crestor 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 beobachtet. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei der gleichzeitigen Anwendung ist daher Vorsicht geboten.

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern ist bei Crestor die nach der Markteinführung registrierte Meldehäufigkeit für Rhabdomyolysen bei einer Dosis von 40 mg erhöht.

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

Vor der Behandlung
Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer sollte Crestor bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Myopathie/Rhabdomyolyse 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. 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, 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 Crestor oder einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer 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 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). Crestor sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

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

Crestor 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 für die 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, -schmerz oder Schmerzempfindlichkeit der Muskeln auftreten. Die Statintherapie kann nach Ablauf von 7 Tagen nach der letzten Fusidinsäure-Dosis wiederaufgenommen werden. In Ausnahmesituationen, bei denen eine längere Therapiedauer mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, z. B. bei der Behandlung von schweren Infektionen, sollte die Notwendigkeit einer gleichzeitigen Behandlung von Crestor und Fusidinsäure nur von Fall zu Fall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung erwogen werden.

Crestor 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).

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

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

Wirkungen auf die Leber
So wie andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer sollte Crestor 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 Crestor Leberfunktionstests durchzuführen. Crestor muss abgesetzt oder in der Dosierung reduziert werden, wenn die Serumtransaminasen-Konzentration auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes ansteigt. Die nach Markteinführung registrierte Meldehäufigkeit für schwerwiegende hepatische Ereignisse (hauptsächlich erhöhte Lebertransaminase-Werte) war bei Anwendung der Dosis 40 mg erhöht.
Bei Patienten mit sekundärer Hypercholesterinämie, die durch eine Hypothyreose oder ein nephrotisches Syndrom hervorgerufen wird, sollte die zugrundeliegende Erkrankung behandelt werden, bevor eine Therapie mit Crestor begonnen wird.

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

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

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

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 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.

Bei 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 des Längenwachstums (Körpergröße), Gewichts, BMI (*Body Mass Index*) und sekundärer Merkmale der sexuellen Reifung anhand der Tanner-Stadien bei pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 17 Jahren, die Rosuvastatin einnehmen, beschränkt sich auf einen Zeitraum von zwei Jahren. Nach einer 2-jährigen Behandlung mit der Studienmedikation wurde kein Einfluss auf Wachstum, Gewicht, BMI oder geschlechtliche Reifung festgestellt (siehe Abschnitt 5.1).

In einer klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen, die Rosuvastatin 52 Wochen erhielten, wurde im Vergleich zu klinischen Studien mit Erwachsenen ein Anstieg des CK-Wertes um mehr als das 10-Fache des oberen Normwertes und muskuläre Symptome nach sportlicher Betätigung oder anderen verstärkt körperlichen Aktivitäten häufiger beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln auf Rosuvastatin

Transportproteinhemmer
Rosuvastatin ist ein Substrat bestimmter Transportproteine, einschließlich des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1 und des Effluxtransporters BCRP. Die gleichzeitige Anwendung von Crestor 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 Crestor und Ciclosporin waren die AUC-Werte für Rosuvastatin im Durchschnitt 7-mal höher als die bei gesunden Probanden beobachteten Werte (siehe Tabelle 1). Crestor 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 Crestor und einigen Proteasehemmer-Kombinationen kann in Betracht gezogen werden, wenn zuvor eine auf der erwarteten Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin basierende Dosisanpassung von Crestor 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 Crestor 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-Reduktase-Hemmern gegeben werden, wahrscheinlich, weil sie eine Myopathie hervorrufen können, wenn sie allein gegeben werden. Die Dosis 40 mg ist bei gleichzeitiger Anwendung von Fibraten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Diese Patienten sollten ebenfalls mit der Dosis 5 mg beginnen.

Ezetimib
Die gleichzeitige Anwendung von 10 mg Crestor 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 Crestor und Ezetimib nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Erythromycin
Die gleichzeitige Anwendung von Crestor 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 P-450-Enzyme
Ergebnisse aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zeigen, dass Rosuvastatin auf Cytochrom P-450-Isoenzyme weder hemmend noch induzierend wirkt. Außerdem ist Rosuvastatin ein schlechtes Substrat für diese Isoenzyme. Daher sind keine Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten, die auf einem durch Cytochrom P-450 vermittelten Metabolismus basieren. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Rosuvastatin und Fluconazol (einem 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 auf Seite 5)
Wenn es erforderlich ist, Crestor zusammen mit anderen Arzneimitteln anzuwenden, die dafür bekannt sind, die Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin zu erhöhen, sollte eine Dosisanpassung von Crestor erfolgen. Wenn eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit (AUC) um das etwa 2-Fache oder höher erwartet wird, sollte die Behandlung mit einer 5-mg-Dosis Crestor einmal täglich begonnen werden. Die maximale Tagesdosis von Crestor sollte so angepasst werden, dass die erwartete Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin die einer 40-mg-Tagesdosis von Crestor (wenn Crestor nicht zusammen mit Arzneimitteln eingenommen wird, die Wechselwirkungen hervorrufen) voraussichtlich nicht überschreitet, z. B. eine 20-mg-Dosis Crestor mit Gemfibrozil (1,9-fache Erhöhung) und eine 10-mg-Dosis Crestor 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 Crestor-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-Reduktase-Hemmern können der Behandlungsbeginn mit Crestor 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 Crestor können zu einer Verringerung der INR führen. In solchen Situationen ist eine angemessene Überwachung der INR wünschenswert.

Orale Kontrazeptiva/Hormonersatztherapie
Die gleichzeitige Gabe von Crestor 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 Crestor 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)

Tabelle 1. Auswirkungen 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		
Dosis-Regime des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels	**Dosis-Regime 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 ↑
Teriflunomid, 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 ↑
Febuxostat 120 mg einmal täglich	10 mg, Einzeldosis	1,9-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 ↑
Gemfibrozil 600 mg zweimal täglich, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	1,9-fach ↑
Erhöhung der AUC von Rosuvastatin um weniger als das 2-Fache		
Dosis-Regime des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels	**Dosis-Regime von Rosuvastatin**	**Veränderung der Rosuvastatin-AUC***
Eltrombopag 75 mg einmal täglich, 5 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,6-fach ↑
Darunavir 600 mg / Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 7 Tage	10 mg einmal täglich, 7 Tage	1,5-fach ↑
Tipranavir 500 mg / Ritonavir 200 mg zweimal täglich, 11 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,4-fach ↑
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 „↑“, eine Verminderung als „↓“gekennzeichnet.

** Es wurden mehrere Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit verschiedenen Crestor-Dosierungen durchgeführt. Die Tabelle zeigt die signifikantesten Verhältnisse.

AUC = area under curve, Fläche unter der Kurve

bei Patienten vor, die diese Kombination erhielten.

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

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Das Ausmaß der Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ist nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Crestor ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.
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. Tierexperimentelle Studien erbrachten begrenzte Anzeichen einer Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Falls eine Patientin während der Anwendung von Crestor schwanger wird, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.

Stillzeit:
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 Crestor besteht ein potenzielles Risiko für schädliche Auswirkungen beim Säugling. Crestor ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität:
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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Tabelle 2 stellt das Nebenwirkungsprofil von Rosuvastatin auf Grundlage von Ergebnissen aus klinischen Studien und umfassenden Erfahrungswerten nach Markteinführung dar. Die unten angegebenen Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und System-Organ-Klassen aufgeführt.

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

Siehe Tabelle 2

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

Wirkungen auf die Nieren

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

Bei Patienten, die mit Crestor 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 Crestor, 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).

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

System-Organ-Klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Angioödem		
Endokrine Erkrankungen	Diabetes mellitus[1]				
Psychiatrische Erkrankungen					Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel			Polyneuropathie, Gedächtnisverlust	Periphere Neuropathie, Schlafstörungen (einschließlich Insomnie und Albträume), Myasthenia gravis
Augenerkrankungen					Okuläre Myasthenie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Husten, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Verstopfung, Übelkeit, Bauchschmerzen		Pankreatitis		Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte hepatische Transaminasen	Gelbsucht, Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Hautausschlag (Rash), Urtikaria			Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie		Myopathie (einschließlich Myositis), Rhabdomyolyse, Lupus-ähnliches Syndrom, Muskelriss	Arthralgie	Sehnenverletzung, gelegentlich mit Komplikationen durch Risse Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Hämaturie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Gynäkomastie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie				Ödeme

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

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 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.

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: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezielle Therapie im Falle einer Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt werden und es sollten, falls erforderlich, unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Es sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden und die CK-Werte sollten überwacht werden. Es ist unwahrscheinlich, dass eine Hämodialyse von Nutzen ist.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktase-Hemmer
ATC-Code: C10A A07

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

Pharmakodynamische Effekte
Crestor 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 3). Crestor senkt auch das Verhältnis von LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C und nonHDL-C/HDL-C sowie von ApoB/ApoA-I.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Crestor 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 Crestor bei einem Großteil der Patienten mit Hypercholesterinämie vom Typ IIa und IIb (mittlere LDL-C-Ausgangswerte ca. 4,8 mmol/l) wirksam ist, wobei die anerkannten 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 Crestor 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 Crestor 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 Crestor und Fenofibrat hinsichtlich der Senkung der Triglycerid-Serumkonzentration sowie für Crestor und Niacin hinsichtlich des Anstiegs der HDL-C-Serumkonzentration (siehe Abschnitt 4.4).

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

In der Studie *„Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)“* wurde die Wirkung von Rosuvastatin in Hinblick auf das Auftreten von größeren atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen bei 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.

Tabelle 3. Ansprechen von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa und IIb) auf die Behandlung (angepasste mittlere Veränderung vom Ausgangswert in Prozent)

Dosis	N	LDL-C	Gesamt-C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	– 7	– 5	3	– 3	– 7	– 3	0
5	17	– 45	– 33	13	– 35	– 44	– 38	4
10	17	– 52	– 36	14	– 10	– 48	– 42	4
20	17	– 55	– 40	8	– 23	– 51	– 46	5
40	18	– 63	– 46	10	– 28	– 60	– 54	0

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

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

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

In der JUPITER-Studie brachen 6,6 % der mit Rosuvastatin und 6,2 % der mit Placebo behandelten Patienten die Einnahme des Studienmedikamentes aufgrund eines 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), Rückenschmerzen (7,6 % Rosuvastatin, 6,9 % Placebo) und Myalgien (7,6 % Rosuvastatin, 6,6 % Placebo).

Kinder und Jugendliche
In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multi-Center-Studie über 12 Wochen (n = 176, 97 männlich und 79 weiblich), gefolgt von einer 40-wöchigen (n = 173, 96 männlich und 77 weiblich), offenen Rosuvastatin-Dosis-Titrationsphase, erhielten Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren (Tanner-Stadium II – V, Mädchen frühestens ein Jahr nach ihrer ersten Menstruation) 5, 10 oder 20 mg Rosuvastatin bzw. Placebo täglich über einen Zeitraum von 12 Wochen. Anschließend erhielten alle Patienten für 40 Wochen täglich Rosuvastatin. Zu Studienbeginn waren ungefähr 30 % der Patienten 10 bis 13 Jahre alt, und ungefähr 17 %, 18 %, 40 % und 25 % waren in Tanner-Stadium II, III, IV bzw. V.

Rosuvastatin senkte das LDL-C um 38,3 % (bei 5 mg), 44,6 % (bei 10 mg) und 50 % (bei 20 mg) verglichen mit 0,7 % unter Placebo.

Am Ende der 40-wöchigen, offenen Titration bis zur Zieldosis, d. h. bis zu einer Maximaldosis von 20 mg einmal täglich, hatten 70 von 173 Patienten (40,5 %) das Ziel von weniger als 2,8 mmol/l LDL-C erreicht.

Nach einer 52-wöchigen Behandlung mit der Studienmedikation zeigte sich kein Einfluss auf Wachstum, Körpergewicht, BMI oder sexuelle Reifung (siehe Abschnitt 4.4). Diese Studie (n = 176) wurde nicht auf den Vergleich seltener unerwünschter Arzneimittelereignisse ausgelegt.

Rosuvastatin wurde auch in einer 2-jährigen, offenen Studie mit Titration bis zur Zieldosis an 198 Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 6 bis 17 Jahren (88 männlich und 110 weiblich, Tanner-Stadium < II – V) untersucht. Die Anfangsdosis für alle Patienten betrug 5 mg Rosuvastatin 1-mal täglich. Patienten im Alter von 6 bis 9 Jahren (n = 64) konnten auf eine Maximaldosis von 10 mg 1-mal täglich titriert werden und Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren (n = 134) auf eine Maximaldosis von 20 mg 1-mal täglich.

Gemessen am Ausgangswert betrug nach 24 Behandlungsmonaten mit Rosuvastatin die mittlere prozentuale LS-Reduktion des LDL-C – 43 % (Ausgangswert: 236 mg/dl, Monat 24: 133 mg/dl). Für die jeweiligen Altersgruppen betrugen die mittleren prozentualen LS-Reduktionen des LDL-C gemessen am Ausgangswert – 43 % (Ausgangswert: 234 mg/dl, Monat 24: 124 mg/dl), – 45 % (Ausgangswert: 234 mg/dl, Monat 24: 124 mg/dl) und – 35 % (Ausgangswert: 241 mg/dl, Monat 24: 153 mg/dl) in den Altersgruppen 6 bis < 10, 10 bis < 14 bzw. 14 bis < 18.

Rosuvastatin 5 mg, 10 mg und 20 mg erreichte darüber hinaus statistisch signifikante mittlere Veränderungen zum Ausgangswert in Bezug auf die folgenden sekundären Lipid- und Lipoprotein-Variablen: HDL-C, TC, nonHDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Diese Veränderungen gingen jeweils in Richtung verbessertes Lipid-Ansprechen und wurden über 2 Jahre beibehalten.

Nach 24 Behandlungsmonaten wurde kein Einfluss auf Größe, Gewicht, BMI oder sexuelle Reifung festgestellt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Wirkung von einmal täglich 20 mg Rosuvastatin versus Placebo wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Cross-Over-Studie bei 14 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht. Die Studie beinhaltete eine aktive 4-wöchige Diät-Einführungsphase, in der die Patienten mit 10 mg Rosuvastatin behandelt wurden, eine Cross-Over-Phase, die aus einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin bestand, vorausgegangen oder gefolgt von einer 6-wöchigen Placebo-Behandlung und einer 12-wöchigen Erhaltungsphase, in der alle Patienten mit 20 mg Rosuvastatin behandelt wurden. Patienten, die die Studie mit Ezetimib oder Apherese-Therapie begonnen hatten, setzten ihre Behandlung während der kompletten Studie fort.

Es wurde eine statistisch signifikante (p = 0,005) Reduktion von LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl oder 2,2 mmol/l) nach einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin im Vergleich zu Placebo beobachtet. Es traten statistisch signifikante Senkungen bei Gesamt-C (20,1 %, p = 0,003), nonHDL-C (22,9 %, p = 0,003) und ApoB (17,1 %, p = 0,024) auf. Ebenfalls wurden Senkungen bei TG, LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C und ApoB/ApoA-1 nach einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin, verglichen mit Placebo, festgestellt. Die Reduktion von LDL-C nach 6-wöchiger Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin, die auf eine 6-wöchige Behandlung mit Placebo folgte, wurde während einer 12-wöchigen kontinuierlichen Therapie aufrechterhalten. Nach Auftitration auf 40 mg gab es bei einem Patienten nach 6-wöchiger Behandlung eine weitere Reduktion von LDL-C (8,0 %), Gesamt-C (6,7 %) und nonHDL (7,4 %).

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

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rosuvastatin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, primär kombinierter (gemischter) Dyslipidämie und zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Biotransformation
Rosuvastatin unterliegt einem begrenzten Metabolismus (ca. 10 %). *In-vitro*-Metabolisierungsstudien mit menschlichen Leberzellen zeigen, dass Rosuvastatin ein schwaches Substrat für einen auf dem Cytochrom-

P-450-System basierenden Metabolismus ist. CYP2C9 war das hauptsächlich beteiligte Isoenzym, CYP2C19, -3A4 und -2D6 waren in geringerem Ausmaß beteiligt. Die identifizierten Hauptmetaboliten sind N-Desmethyl- und Laktonmetaboliten. Der N-Desmethylmetabolit ist etwa 50 % weniger wirksam als Rosuvastatin, während die Laktonform als klinisch unwirksam angesehen wird. Mehr als 90 % der zirkulierenden HMG-CoA-Reduktase-Hemmaktivität werden Rosuvastatin zugeschrieben.

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

Linearität/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 scheint ähnlich oder geringer zu sein als bei erwachsenen Patienten mit Dyslipidämie (siehe Kinder und Jugendliche weiter unten).

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf 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. Diese Effekte wurden bei maternaltoxischen Dosen beobachtet, bei denen die systemische Exposition ein Mehrfaches über dem therapeutischen Expositionsspiegel lag.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Tricalciumbis(phosphat)
Crospovidon (Typ B)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Tablettenüberzug
Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Triacetin
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (gelb, E172) (Crestor 5 mg Filmtabletten)
Eisen(III)-oxid (rot, E172) (Crestor 10 mg und 20 mg Filmtabletten)

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 Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Blisterpackungen aus Aluminiumlaminat/Aluminiumfolie

Packungsgrößen:
30 Filmtabletten N 1
100 Filmtabletten N 3

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen

Postanschrift:
Grünenthal GmbH
52099 Aachen

Tel.: 0241 569-1111
Fax: 0241 569-1112

E-Mail: service@grunenthal.com

8. Zulassungsnummern

Crestor 5 mg Filmtabletten: 61744.00.00
Crestor 10 mg Filmtabletten: 58179.00.00
Crestor 20 mg Filmtabletten: 58180.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/ Verlängerung der Zulassungen

Datum der Erteilung der Zulassung: 16.12.2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 28.03.2013

10. Stand der Information

April 2025

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt