

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

RosuValsa® APONTIS® 10 mg/80 mg Filmtabletten
 RosuValsa® APONTIS® 20 mg/80 mg Filmtabletten
 RosuValsa® APONTIS® 10 mg/160 mg Filmtabletten
 RosuValsa® APONTIS® 20 mg/160 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

RosuValsa APONTIS 10 mg/80 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Rosuvastatin (als Hemicalcium) und 80 mg Valsartan.

RosuValsa APONTIS 20 mg/80 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Rosuvastatin (als Hemicalcium) und 80 mg Valsartan.

RosuValsa APONTIS 10 mg/160 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Rosuvastatin (als Hemicalcium) und 160 mg Valsartan.

RosuValsa APONTIS 20 mg/160 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Rosuvastatin (als Hemicalcium) und 160 mg Valsartan.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
 Siehe Tabelle

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

RosuValsa APONTIS 10 mg/80 mg Filmtabletten: dunkel rosafarbene, runde, leicht bikonvexe Filmtabletten mit abgeschrägten Kanten, mit der Markierung K4 auf der einen Seite der Tablette. Tablettenabmessung: 8,7–9,3 mm

RosuValsa APONTIS 20 mg/80 mg Filmtabletten: dunkel rosafarbene, kapselförmige, leicht bikonvexe Filmtabletten, mit der Markierung K3 auf der einen Seite der Tablette. Tablettenabmessung: 14,7–15,3 mm × 6,7–7,3 mm.

RosuValsa APONTIS 10 mg/160 mg Filmtabletten: dunkel rosafarbene, ovale, bikonvexe Filmtabletten, mit der Markierung K2 auf der einen Seite der Tablette. Tablettenabmessung: 16,7–17,3 mm × 7,7–8,3 mm.

RosuValsa APONTIS 20 mg/160 mg Filmtabletten: blassbräunlich-gelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten, mit der Markierung K1 auf der einen Seite der Tablette. Tablettenabmessung: 16,7–17,3 mm × 7,7–8,3 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

RosuValsa APONTIS wird angewendet als Substitutionstherapie bei Patienten, die mit der gleichzeitigen Gabe von Valsartan und Rosuvastatin mit der gleichen Dosierung wie in der Kombination adäquat kontrolliert werden. Es wird zur Behandlung der Hypertonie bei Erwachsenen mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse (zur Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse) oder mit einer der folgenden gleichzeitigen Bedingungen angewendet:

- primäre Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb),
- homozygote familiäre Hypercholesterinämie.

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 von RosuValsa APONTIS ist eine Tablette pro Tag.

Die Fixdosiskombination ist für die Einleitung der Therapie nicht geeignet.

Bevor Patienten auf RosuValsa APONTIS umgestellt werden, sollten sie mit stabilen Dosen bei gleichzeitiger Einnahme der Monokomponenten kontrolliert sein. Die Dosierung von RosuValsa APONTIS sollte auf den Dosierungen der einzelnen Komponenten der Kombination zum Zeitpunkt der Umstellung beruhen.

Wenn für einen der Wirkstoffe der Fixdosiskombination eine Änderung der Dosierung aus irgendeinem Grund (z.B. neu diagnostizierte, in Zusammenhang stehende Krankheit, Veränderung des Zustandes des Patienten oder durch Arzneimittelwechselwirkung) nötig ist, sollten zur DosisEinstellung wieder die Einzelsubstanzen verwendet werden.

Zusätzliche Informationen zu speziellen Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Anwendung von RosuValsa APONTIS bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ist für alle Dosierungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 5.2).

Bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 10 ml / min ist keine Do-

sisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan mit Aliskiren ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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. RosuValsa APONTIS ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.3), schwerer Leberinsuffizienz, mit Leberzirrhose und bei Patienten mit Cholestase (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase sollte die Dosis 80 mg Valsartan nicht übersteigen.

Abstammung

Bei asiatischen Patienten wurde eine erhöhte systemische Bioverfügbarkeit beobachtet (siehe Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

Genetischer Polymorphismus

Es sind bestimmte Arten von genetischem Polymorphismus bekannt, die zu einer erhöhten Exposition gegenüber Rosuvastatin führen können (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten, die bekanntermaßen diese bestimmten Arten von Polymorphismus haben, wird eine geringere Rosuvastatin-Tagesdosis empfohlen.

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

	10 mg/80 mg Filmtabletten	20 mg/80 mg Filmtabletten	10 mg/160 mg Filmtabletten	20 mg/160 mg Filmtabletten
Lactose	85,50 mg	171,00 mg	180,89 mg	171,00 mg
Natrium	0,08 mmol (1,91 mg)	0,14 mmol (3,32 mg)	0,17 mmol (3,83 mg)	0,17 mmol (3,83 mg)

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RosuValsa APONTIS bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Die Anwendung von RosuValsa APONTIS bei Patienten unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

RosuValsa APONTIS kann unabhängig von den Mahlzeiten und sollte mit Wasser täglich zur selben Zeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Aktive Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten und dauerhaften Erhöhung der Serumtransaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serumtransaminase-Konzentration auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes.
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).
- Myopathie.
- Gleichzeitige Behandlung mit einer Kombination von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (siehe Abschnitt 4.5).
- Gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin.
- Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden.
- Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose und Cholestase.
- Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wirkungen auf die Nieren

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

Nach der Markteinführung wurden schwerwiegende renale Nebenwirkungen für die Dosis 40 mg häufiger gemeldet. Eine Beurteilung der Nierenfunktion als Teil der routinemäßigen Überwachung von Patienten, die mit Dosierungen von 30 mg oder 40 mg behandelt werden, sollte in Betracht gezogen werden.

Es gibt keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 10 ml / min und Patienten, die sich einer Dialyse unterziehen müssen. Daher sollte Valsartan bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden. Bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 10 ml / min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung von AIIAs – einschließlich Valsartan – oder von ACE-

Hemmern (ACEIs) mit Aliskiren ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Nierenarterienstenose

Bei Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere ist eine sichere Anwendung von Valsartan nicht nachgewiesen worden.

Die kurzzeitige Anwendung von Valsartan bei zwölf Patienten mit renovaskulärer Hypertonie infolge einer einseitigen Nierenarterienstenose beeinflusste die renale Hämodynamik, Serumkreatinin oder Blutharnstoffwerte nicht signifikant. Da andere Wirkstoffe, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, bei Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose die Blutharnstoff- und Serumkreatininwerte erhöhen können, wird als Sicherheitsmaßnahme eine engmaschige Überwachung dieser Patienten empfohlen.

Nierentransplantation

Es liegen gegenwärtig keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung von Valsartan bei Patienten vor, die sich vor kurzem einer Nierentransplantation unterzogen haben.

Hyperkaliämie

Die gleichzeitige Anwendung mit Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Wirkstoffen, die den Serum-Kaliumspiegel erhöhen (z. B. Heparin) wird nicht empfohlen. Gegebenenfalls ist auf eine engmaschige Überwachung der Kaliumspiegel zu achten.

Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel

Bei Patienten mit schwerem Natrium- und/oder Volumenmangel (z. B. bei hochdosiertem Diuretikum) kann in seltenen Fällen bei Beginn der Behandlung mit Valsartan eine symptomatische Hypotonie auftreten. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor Beginn der Behandlung mit Valsartan auszugleichen, z. B. durch Reduzierung der Diuretika-Dosierung.

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-Reduktasehemmern wurden sehr seltene Fälle von Rhabdomyolyse beobachtet. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei der gleichzeitigen Anwendung ist daher Vorsicht geboten. Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern ist bei Rosuvastatin die nach der Markteinführung registrierte Meldehäufigkeit für Rhabdomyolysen bei einer Dosis von 40 mg erhöht.

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

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-Reduktasehemmer sollte RosuValsa APONTIS 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-Reduktasehemmers
- 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 der Behandlung 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 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 RosuValsa APONTIS oder einem anderen HMG-CoA-Reduktasehemmer in der niedrigsten Dosierung und mit einer engmaschigen Kontrolle in Betracht gezogen werden. Eine routinemäßige Kontrolle der CK-Werte bei asymptomatischen Patienten ist nicht erforderlich. Sehr selten wurde über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM) während oder nach der Behandlung mit Statinen, einschließlich Rosuvastatin, berichtet. IMNM ist klinisch durch eine proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Creatinkinase-Werte charakterisiert, die auch nach Absetzen der Statinbehandlung fortbesteht.

In klinischen Studien gab es bei 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-Reduktasehemmer zusammen mit Fibrinsäurederivaten (einschließlich Gemfibrozil), Ciclosporin, Nikotinsäure, Antimykotika vom Azol-Typ, Proteasehemmern oder Makrolidantibiotika erhielten. Gemfibrozil erhöht das Risiko einer Myopathie, wenn es gemeinsam mit bestimmten HMG-CoA-Reduktasehemmern gegeben wird. Daher wird die Kombination von RosuValsa APONTIS und Gemfibrozil nicht empfohlen. Der Vorteil einer weiteren Senkung der Lipidwerte durch eine gemeinsame Anwendung von RosuValsa APONTIS und Fibraten oder Niacin sollte sorgfältig gegen das potenzielle Risiko solcher Kombinationen abgewogen werden. Die 30-mg- und 40-mg-Dosierungen sind bei gleichzeitiger Anwendung von Fibraten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

RosuValsa APONTIS darf nicht zusammen mit systemischen Formulierungen von Fusidinsäure bzw. nicht vor Ablauf von 7 Tagen nach Beendigung einer Fusidinsäure-Behandlung angewendet werden. Bei Patienten, bei denen die systemische Anwendung von Fusidinsäure als unerlässlich angesehen wird, sollte die Behandlung mit einem Statin 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 Ausnahmefällen, 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 Rosuvastatin und Fusidinsäure nur von Fall zu Fall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung erwogen werden.

RosuValsa APONTIS sollte nicht bei Patienten mit akuten schweren Erkrankungen angewendet werden, die das Auftreten einer Myopathie begünstigen oder die für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz als Folge einer Rhabdomyolyse anfällig machen (z. B. Sepsis, Hypotonie, größere chirurgische Eingriffe, Trauma, schwere Stoffwechsel-, endokrine und Elektrolytstörungen oder unkontrollierte Krampfanfälle).

Wirkungen auf die Leber

So wie andere HMG-CoA-Reduktasehemmer sollte RosuValsa 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. RosuValsa APONTIS 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 RosuValsa APONTIS begonnen wird.

Abstammung

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

Proteasehemmer

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

Interstitielle Lungenkrankheit

Bei einigen Statinen wurde, besonders bei Langzeittherapie, in Ausnahmefällen eine interstitielle Lungenkrankheit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die auftretenden Beschwerden können dabei Dyspnoe, unproduktiven Husten und allgemeine Gesundheitsstörungen (Erschöpfung, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. Wenn vermutet wird, dass ein Patient eine interstitielle Lungenkrankheit entwickelt hat, sollte die Statintherapie abgebrochen werden.

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines 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 abgewogen 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.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollen nicht mit Valsartan behandelt werden, da ihr Renin-Angiotensin-System nicht aktiviert ist.

Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie

Wie alle Vasodilatoren sollte Valsartan bei Patienten mit Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertropher, obstruktiver Kardiomyopathie nur mit Vorsicht angewendet werden.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIAs) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Historie von Angioödem

Angioödem, inklusive Anschwellen von Larynx und Glottis, die eine Verengung der Atemwege hervorrufen und/oder Anschwellen von Gesicht, Lippen, Pharynx und/oder der Zunge, wurde bei Patienten berichtet, die mit Valsartan behandelt wurden; bei einigen dieser Patienten traten Angioödem

schon vorher mit anderen Arzneimitteln inklusive ACE-Inhibitoren auf. RosuValsa APONTIS sollte sofort bei Patienten abgesetzt werden, die Angioödem entwickeln und RosuValsa APONTIS sollte dann nicht erneut verabreicht werden.

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 RosuValsa APONTIS sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

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

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

RosuValsa APONTIS enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Im Zusammenhang mit RosuValsa APONTIS

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zwischen RosuValsa APONTIS und anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Im Zusammenhang mit dem Bestandteil Valsartan

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAAS) mit AIIIRAs, ACEIs oder Aliskiren:

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Die gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen für

Lithium

Eine reversible Zunahme der Serum-Lithium-Konzentration und der Toxizität von Lithium wurde unter gleichzeitiger Anwendung von Lithium mit ACE-Hemmern berichtet. Aufgrund der fehlenden Erfahrung zur gleich-

zeitigen Anwendung von Valsartan und Lithium wird diese Kombination nicht empfohlen. Sollte sich diese Kombination als notwendig erweisen, wird bei gleichzeitiger Anwendung die Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration empfohlen.

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Wirkstoffe, die den Serumkaliumspiegel erhöhen

Wenn ein die Serumkaliumspiegel beeinflussendes Arzneimittel in kombinierter Anwendung mit Valsartan für notwendig erachtet wird, wird eine regelmäßige Serumkaliumkontrolle empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung von

Nichtsteroidalen entzündungshemmenden Wirkstoffen (NSAIDs), einschließlich selektiven COX-2 Hemmern, Acetylsalicylsäure (> 3 g/d) und nicht-selektiven NSAIDs

Wenn Angiotensin-II-Antagonisten gleichzeitig mit NSAIDs angewendet werden, kann eine Minderung der antihypertensiven Wirkung auftreten. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und NSAIDs zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Daher wird zu Beginn der Begleittherapie eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Transporter

In-vitro Daten deuten darauf hin, dass Valsartan ein Substrat des hepatischen Uptake-Transporters OATP1B1/OATP1B3 und des hepatischen Efflux-Transporters MRP2 ist. Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses ist unbekannt. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren des Uptake-Transporters (z. B. Rifampicin, Ciclosporin) oder des Efflux-Transporters (z. B. Ritonavir) können die systemische Konzentration von Valsartan erhöhen. Wenden Sie entsprechende Vorsicht an, wenn Sie die gleichzeitige Gabe solcher Arzneimittel einleiten oder beenden.

Sonstiges

In Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen von Valsartan wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionen mit den folgenden mit Valsartan angewendeten Substanzen gefunden: Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indometacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin, Glibenclamid.

Kinder und Jugendliche

Bei der Hypertonie von Kindern und Jugendlichen, bei denen zugrundeliegende renale Auffälligkeiten häufig vorkommen, ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Valsartan und anderen Substanzen, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System hemmen und zu einer Erhöhung des Kaliumspiegels führen können. Die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel sollten engmaschig überwacht werden.

Im Zusammenhang mit Rosuvastatin

Wirkungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln auf Rosuvastatin

Transportproteinhemmer: Rosuvastatin ist ein Substrat bestimmter Transportproteine,

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

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

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

Gemfibrozil und andere lipidsenkende Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Gemfibrozil führte zu einem 2-fachen Anstieg der C_{max} und der AUC von Rosuvastatin (siehe Abschnitt 4.4).

Auf Grundlage von Ergebnissen spezifischer Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen sind keine relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Fenofibrat zu erwarten, doch könnte eine pharmakodynamische Wechselwirkung eintreten. Gemfibrozil, Fenofibrat, andere Fibrat- und lipidsenkende Dosierungen (von 1 g/Tag und höher) von Niacin (Nikotinsäure) erhöhen das Risiko einer Myopathie, wenn sie gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktasehemmern gegeben werden, wahrscheinlich, weil sie eine Myopathie hervorrufen können, wenn sie allein gegeben werden. Die Dosierungen 30 mg und 40 mg sind bei gleichzeitiger Anwendung von Fibraten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Diese Patienten sollten ebenfalls mit der Dosis 5 mg beginnen.

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

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

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

wirkungen zwischen Rosuvastatin und Fluconazol (einem Hemmstoff von CYP2C9 und CYP3A4) oder Ketoconazol (einem Hemmstoff von CYP2A6 und CYP3A4) beobachtet.

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

einem Atazanavir/Ritonavir-Kombinationspräparat (3,1-fache Erhöhung).

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.

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 Rosuvastatindosis über 20 mg ist Vorsicht geboten.

Siehe Tabelle 1

Wirkungen von Rosuvastatin auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

Vitamin K-Antagonisten: Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern können der Behandlungsbeginn mit RosuValsa APONTIS oder eine Steigerung der Dosis bei Patienten, die gleichzeitig mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin oder einem anderen Cumarin-

Tabelle 1. Auswirkungen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf die Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin (AUC; gelistet nach abnehmendem Ausmaß) gemäß veröffentlichter klinischer Studien

2-fache oder mehr als 2-fache Erhöhung der AUC von Rosuvastatin		
Dosis der, die Interaktion verursachenden Begleitmedikation	Rosuvastatin Dosierungsschema	Veränderung der Rosuvastatin-AUC*
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) OD, 15 Tage	10 mg, Einzeldosis	7,4-fach ↑
Ciclosporin 75 mg BID bis 200 mg BID, 6 Monate	10 mg OD, 10 Tage	7,1-fach ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 Tage	5 mg, Einzeldosis	5,2-fach ↑
Regorafenib 160 mg OD, 14 Tage	5 mg, Einzeldosis	3,8-fach ↑
Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg OD, 8 Tage	10 mg, Einzeldosis	3,1-fach ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, Einzeldosis	2,7-fach ↑
Ombitasvir 25 mg/Paritaprevir 150 mg/Ritonavir 100 mg OD/ Dasabuvir 400 mg BID, 14 Tage	5 mg, Einzeldosis	2,6-fach ↑
Grazoprevir 200 mg/Elbasvir 50 mg OD, 11 Tage	10 mg, Einzeldosis	2,3-fach ↑
Glecaprevir 400 mg/Pibrentasvir 120 mg OD, 7 Tage	5 mg OD, 7 Tage	2,2-fach ↑
Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg BID, 17 Tage	20 mg OD, 7 Tage	2,1-fach ↑
Clopidogrel 300 mg Initialdosis, gefolgt von 75 mg nach 24 Stunden	20 mg, Einzeldosis	2-fach ↑
Weniger als 2-facher Anstieg der AUC von Rosuvastatin		
Dosis der, die Interaktion verursachenden Begleitmedikation	Rosuvastatin Dosierungsschema	Veränderung der Rosuvastatin-AUC*
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	1,9-fach ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,6-fach ↑
Darunavir 600 mg/Ritonavir 100 mg BID, 7 Tage	10 mg OD, 7 Tage	1,5-fach ↑
Tipranavir 500 mg/Ritonavir 200 mg BID, 11 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,4-fach ↑
Dronedaron 400 mg BID	Nicht verfügbar	1,4-fach ↑
Itraconazol 200 mg OD, 5 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,4-fach ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 Tage	10 mg OD, 14 Tage	1,2-fach ↑**
Abnahme der AUC von Rosuvastatin		
Dosis der, die Interaktion verursachenden Begleitmedikation	Rosuvastatin Dosierungsschema	Veränderung der Rosuvastatin-AUC*
Erythromycin 500 mg QID, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 Tage	20 mg, Einzeldosis	47% ↓

* Die mit x-fach angegebenen Daten repräsentieren ein einfaches Verhältnis zwischen der Kombination mit der Begleitmedikation und der alleinigen Rosuvastatin-Einnahme. Daten, die als % angegeben sind, repräsentieren den %-mäßigen Unterschied im Vergleich zur alleinigen Rosuvastatin Einnahme. Anstieg wird als "↑" dargestellt, Abnahme als "↓".

** Es wurden mehrere Interaktionsstudien mit unterschiedlichen Crestordosierungen durchgeführt, die Tabelle zeigt das Verhältnis mit der höchsten Signifikanz

AUC = Bereich unter der Kurve; OD = einmal täglich; BID = zweimal täglich; TID = dreimal täglich; QID = viermal täglich

Antikoagulans) behandelt werden, zu einem Anstieg der International Normalised Ratio (INR) führen. Ein Absetzen oder eine Dosisreduzierung von RosuValsa APONTIS können zu einer Verringerung der INR führen. In solchen Situationen ist eine angemessene Überwachung der INR wünschenswert.

Orale Kontrazeptiva/Hormonersatztherapie: Die gleichzeitige Gabe von Rosuvastatin und einem oralen Kontrazeptivum führte zu einem 26%igen bzw. 34%igen Anstieg der AUC von Ethinylestradiol- bzw. Norgestrel. Diese erhöhten Plasmakonzentrationen sollten bei der Wahl der Dosierung oraler Verhütungsmittel berücksichtigt werden. Es gibt keine pharmakokinetischen Daten von Patienten, die gleichzeitig Rosuvastatin und eine Hormonersatztherapie 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: Das Myopathie-Risiko, einschließlich Rhabdomyolyse, kann durch die gleichzeitige systemische Anwendung von Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung (sei er pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt oder beides) ist bisher nicht bekannt. Es liegen Berichte über Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten vor, die diese Kombination erhielten.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

RosuValsa APONTIS ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Schwangerschaft

Im Zusammenhang mit Rosuvastatin

Frauen im gebärfähigen Alter müssen geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden. Da Cholesterin und andere Produkte der Cholesterinbiosynthese für die Entwicklung des Fötus notwendig sind, überwiegt das von der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase potenziell ausgehende Risiko den Nutzen einer Behandlung während der Schwangerschaft. Tierexperimentelle Studien erbrachten begrenzte Anzeichen einer Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Falls eine Patientin während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger wird, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.

Im Zusammenhang mit Valsartan

Die Anwendung von Angiotensin-II-Antagonisten (AIIRAs) wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRAs im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von AIIRAs vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRAs-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkalämie) hat; siehe auch Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“.

Im Falle einer Exposition mit AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Rosuvastatin wird in die Milch von Ratten ausgeschieden. Es liegen keine Daten bezüglich des Übergangs von Rosuvastatin in die menschliche Muttermilch vor (siehe Abschnitt 4.3).

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Valsartan in der Stillzeit vorliegen, wird Valsartan nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Fertilität

Valsartan hatte keine negativen Wirkungen auf die Reproduktionsleistung von männlichen oder weiblichen Ratten bei Dosen von bis zu 200 mg/kg/Tag. Dies ist das 6-Fache der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen auf mg/m²-Basis (die Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60-kg-Patienten aus).

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

Es wurden mit RosuValsa APONTIS keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit durchgeführt. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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.

Bei kontrollierten klinischen Studien an erwachsenen Patienten mit Hypertonie war die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen zwischen Valsartan und Placebo vergleichbar. Die Inzidenz der Nebenwirkungen schien dabei nicht von der Dosis oder der Behandlungsdauer abhängig zu sein und wurde auch durch Geschlecht, Alter oder Rasse nicht beeinflusst.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle 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.

- 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)

Nachfolgend werden die Nebenwirkungen nach Systemorganklasse aufgelistet, die von klinischen Studien, Anwendungsbeobachtungen und Laborbefunden berichtet wurden.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 7

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Wirkungen auf die Nieren: Bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, wurde eine Proteinurie, mit Teststreifen diagnostiziert und meistens tubulären Ursprungs, 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

Tabelle 2

MedDRA Organsystemklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Valsartan	Rosuvastatin
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	Nicht bekannt	Selten
	Hämoglobinabfall, Abfall des Hämatokrits, Neutropenie	Nicht bekannt	-
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem	-	Selten
	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Serumkrankheit	Nicht bekannt	-
Endokrine Erkrankungen	Diabetes mellitus ¹	-	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anstieg des Serum-Kaliums, Hyponatriämie	Nicht bekannt	-
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	-	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	-	Häufig
	Polyneuropathie, Gedächtnisverlust	-	Sehr selten
	Periphere Neuropathie, Schlafstörungen (einschließlich Insomnie und Alpträume), Myasthenia gravis	-	Nicht bekannt
Augenerkrankung	Okuläre Myasthenie	-	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Gelegentlich	-
Gefäßerkrankungen	Vaskulitis	Nicht bekannt	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	-	Nicht bekannt
	Husten	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	Gelegentlich	Häufig
	Übelkeit	-	Häufig
	Verstopfung	-	Häufig
	Pankreatitis	-	Selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Diarrhö	-	Nicht bekannt
	Hepatitis	-	Sehr selten
	Gelbsucht	-	Sehr selten
	Erhöhte hepatische Transaminasen	-	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Erhöhung der Leberfunktionswerte mit Erhöhung des Serumbilirubins	Nicht bekannt	-
	Bullöse Dermatitis, Hautausschlag (Rash), Pruritus	Nicht bekannt	Gelegentlich
	Urtikaria	-	Gelegentlich
	Stevens-Johnson-Syndrom	-	Nicht bekannt
	Angioödem	Nicht bekannt	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	-	Nicht bekannt
	Myalgie	Nicht bekannt	Häufig
	Myopathie (einschließlich Myositis), lupusähnliches Syndrom, Muskelriss	-	Selten
	Rhabdomyolyse	-	Selten
	Arthralgie	-	Sehr selten
	Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie	-	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehnenverletzung, gelegentlich mit Komplikationen durch Risse	-	Nicht bekannt
	Hämaturie	-	Sehr selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Niereninsuffizienz und Einschränkung der Nierenfunktion, Erhöhung des Serum-Kreatinins	Nicht bekannt	-
	Gynäkomastie	-	Sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	-	Häufig
	Ödeme	-	Nicht bekannt
	Erschöpfung	Gelegentlich	-

¹ Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, bestehende Hypertonie).

Daten aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung lieferten bisher keine Belege, die auf einen Kausalzusammenhang zwischen der Proteinurie und einer akuten oder fortschreitenden Nierenerkrankung hinweisen.

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

Wirkungen auf die Skelettmuskulatur: Bei allen Dosierungen von Rosuvastatin, insbesondere bei Dosierungen von mehr als 20 mg, wurde über Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur der behandelten Patienten berichtet, z. B. Myalgie, Myopathie (einschließlich Myositis) und selten Rhabdomyolyse mit und ohne akute 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-Reduktasehemmern 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.

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung mit Valsartan kann eventuell eine ausgeprägte Hypotonie verursachen, die unter Umständen zu Bewusstseinsbeeinträchtigung, Kreislaufkollaps und/oder -schock führen kann.

Behandlung

Die Therapiemaßnahmen richten sich nach dem Zeitpunkt der Einnahme sowie Art und Schwere der Symptome, wobei die Wiederherstellung stabiler Kreislaufverhältnisse im Vordergrund stehen sollte.

Bei Hypotonie sollte der Patient flach gelagert werden und Salz- und Plasmaersatzmittel rasch verabreicht werden.

Eine Elimination von Valsartan durch Hämodialyse ist nicht zu erwarten.

Es gibt keine spezielle Therapie im Falle einer Überdosierung mit Rosuvastatin. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt werden und es sollten, falls erforderlich, unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Es sollten Leberfunktions-tests 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: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, Kombinationen, HMG-CoA-Reduktasehemmer, andere Kombinationen, ATC-Code: C10BX10

Valsartan

Valsartan ist ein oral wirksamer, potenter und spezifischer Angiotensin II (Ang II)-Rezeptor-Antagonist. Valsartan besitzt eine selektive Wirkung auf den AT1-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Effekte von Angiotensin II verantwortlich ist. Die erhöhten Plasmaspiegel von Angiotensin II infolge der AT1-Rezeptorblockade mit Valsartan stimulieren möglicherweise den nicht blockierten AT2-Rezeptor, der die Wirkung des AT1-Rezeptors auszugleichen scheint. Valsartan übt keinerlei partielle agonistische Wirkung auf den AT1-Rezeptor aus. Seine Affinität für den AT1-Rezeptor ist ungefähr 20.000-fach stärker als die für den AT2Rezeptor. Valsartan hat keine Wirkung auf andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle mit bekannter Bedeutung für die kardiovaskuläre Regulation.

Valsartan hemmt nicht ACE (= Kininase II), das Enzym, welches Angiotensin I zu Angiotensin II konvertiert und Bradykinin abbaut. Da es keinen Effekt auf ACE hat und die Wirkung von Bradykinin bzw. Substanz P nicht verstärkt, ist für Angiotensin-II-Antagonisten ein Husten nicht zu erwarten. In vergleichenden klinischen Studien mit Valsartan und einem ACE-Hemmer war die Häufigkeit von trockenem Husten bei Patienten, die mit Valsartan behandelt wurden, signifikant geringer ($p < 0,05$) als bei denen, die mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden (2,6 % vs. 7,9 %). In einer klinischen Studie an Patienten, bei denen zuvor unter der Therapie mit einem ACE-Hemmer trockener Husten aufgetreten war kam es unter Val-

sartan bei 19,5 %, unter einem Thiaziddiuretikum bei 19,0 % und unter einem ACE-Hemmer bei 68,5 % der Patienten zu Husten ($P < 0,05$).

Hypertonie

Die Gabe von Valsartan senkt bei Patienten mit Hypertonie den Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen.

Bei den meisten Patienten setzt die antihypertensive Wirkung innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis ein; die stärkste Blutdrucksenkung wird nach 4 bis 6 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stunden an. Nach wiederholter Einnahme ist ein wesentlicher blutdrucksenkender Effekt innerhalb von 2 Wochen zu beobachten, die maximale Blutdrucksenkung wird innerhalb von 4 Wochen erreicht und bei Langzeittherapie aufrechterhalten.

Plötzliches Absetzen von Valsartan konnte bisher nicht mit einem schnellen Blutdruckanstieg (Rebound) oder anderen unerwünschten Ereignissen in Verbindung gebracht werden.

Andere: duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem ARB untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und ARBs übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und ARBs bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

In der „ALITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder ARB bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-

Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Rosuvastatin

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

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

Rosuvastatin senkt erhöhte LDL-Cholesterin-, Gesamtcholesterin- und Triglyceridwerte und erhöht das HDL-Cholesterin. Außerdem senkt es die Plasmawerte von ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG und erhöht den von ApoA-I (siehe Tabelle 3). Rosuvastatin senkt auch das Verhältnis von LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C und nonHDL-C/HDL-C sowie von ApoB/ApoA-I.

Siehe Tabelle 3

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.

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 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 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 nach einem forcierten Titrationsdesign. Alle Dosen

zeigten eine günstige Wirkung auf die Lipidparameter und das Erreichen der Therapieziele. Nach einer Titration auf eine tägliche Dosis von 40 mg (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 untersucht. In der gesamten Patienten-Gruppe betrug die durchschnittliche LDL-C-Reduktion 22 %.

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

In einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie (METEOR) wurden 984 Patienten im Alter zwischen 45 und 70 Jahren mit einem geringen Risiko für eine koronare Herzkrankheit (definiert als Framingham-Risiko < 10 % über 10 Jahre) mit einem durchschnittlichen LDL-C Wert von 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl) aber 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 verlangsamt 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 Rosuvastatin in der Dosierung 40 mg. Die Dosis 40 mg sollte lediglich Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und mit hohem kardiovaskulärem Risiko verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

In der Studie „Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Interventional Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)“ wurde die Wirkung von Rosuvastatin in Hin-

sicht auf das Auftreten von größeren atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen bei 17.802 Männern (≥ 50 Jahre) und Frauen (≥ 60 Jahre) untersucht.

Die Studienteilnehmer erhielten nach dem Zufallsprinzip Placebo (n = 8.901) oder 20 mg Rosuvastatin einmal täglich (n = 8.901) 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 % (1.558 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 1.000 Patientenjahre war 8,8. Die Gesamtsterblichkeit (p = 0,193) war in dieser Hochrisiko-Gruppe unverändert.

Eine Post-hoc-Analyse einer Untergruppe von Hochrisiko-Patienten (9.302 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 1.000 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).

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Valsartan

Nach oraler Einnahme von Valsartan alleine werden die Spitzenkonzentrationen von Valsartan im Plasma bei den Tabletten in 2 bis 4 Stunden und bei der Lösung in 1 bis 2 Stunden erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit beträgt 23 % bei den Tabletten bzw. 39 % bei der Lösung. Die systemische Verfügbarkeit und die Spitzenplasmakonzentration von Valsartan ist bei der Lösung ungefähr 1,7-fach bzw. 2,2-fach höher als im Vergleich zu den Tabletten.

Durch die Einnahme während einer Mahlzeit werden die Exposition gegenüber Valsartan (gemessen anhand der Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve = AUC) um etwa 40 % und die Spitzenplasmakonzentration (C_{max}) um etwa 50 % verringert. Allerdings sind die Plasmakonzentrationen ab der 8. Stunde nach Einnahme von Valsartan nüchtern oder mit einer Mahlzeit vergleichbar. Die Verringerung der AUC scheint jedoch keine klinisch relevante Verminderung der therapeutischen Wirkung zu bewirken, und daher kann Valsartan entweder mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.

Rosuvastatin

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

Verteilung

Valsartan

Das Verteilungsvolumen im Steady-State von Valsartan nach intravenöser Verabreichung beträgt etwa 17 Liter, was darauf hindeutet, dass sich Valsartan im Gewebe nicht ausgiebig verteilt. Valsartan wird stark an Serumproteine (94 bis 97 %), vor allem an Albumin, gebunden.

Rosuvastatin

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

Valsartan

Valsartan wird nicht in hohem Maße einer Biotransformation unterzogen, da sich nur etwa 20 % der Dosis als Metaboliten wiederfinden. Ein Hydroxy-Metabolit wurde im Plasma in niedrigen Konzentrationen identifiziert (weniger als 10 % der AUC von Valsartan). Dieser Metabolit ist pharmakologisch inaktiv.

Rosuvastatin

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 Lactonmetaboliten. Der N-Des-

methylmetabolit ist etwa 50 % weniger wirksam als Rosuvastatin, während die Lactonform als klinisch unwirksam angesehen wird. Mehr als 90 % der zirkulierenden HMG-CoA-Reduktase-Hemmaktivität werden Rosuvastatin zugeschrieben.

Elimination

Valsartan

Valsartan zeigt eine multiexponentielle Abbaukinetik ($t_{1/2\alpha} < 1$ Std. und $t_{1/2\beta}$ ca. 9 Std.). Valsartan wird primär biliär mit den Fäzes (etwa 83 % der Dosis) und renal über den Urin (etwa 13 % der Dosis), vorwiegend in unveränderter Form, ausgeschieden. Nach intravenöser Verabreichung beträgt die Plasma-Clearance von Valsartan ungefähr 2 l/h und die renale Clearance 0,62 l/h (etwa 30 % der Gesamtclearance). Die Halbwertszeit von Valsartan beträgt 6 Stunden.

Rosuvastatin

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. 20 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-Reduktasehemmern 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

Rosuvastatin

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

Spezielle Patientengruppen:

Alter und Geschlecht

Alter und 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).

Bei einigen älteren Patienten war die blutdrucksenkende Wirkung von Valsartan größer als bei jungen Patienten. Jedoch hat sich dieser Unterschied als klinisch nicht relevant erwiesen.

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.

Wie bei einer Substanz mit einer renalen Ausscheidung von nur 30 % der Gesamtelimination aus dem Plasma zu erwarten, wurde keine Korrelation zwischen der Nierenfunktion und der systemischen Verfügbarkeit von Valsartan festgestellt. Folglich ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance > 10 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) bzw. unter Dialyse liegen keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung vor. Daher ist für die Anwendung von Valsartan bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Valsartan ist stark an Plasmaproteine gebunden. Eine Elimination durch Dialyse ist daher nicht zu erwarten.

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.

Etwa 70 % der aufgenommenen Valsartan-Dosis wird über die Galle ausgeschieden, im Wesentlichen in unveränderter Form. Valsartan wird keiner nennenswerten Biotransformation unterzogen. Eine Verdoppelung der Exposition (AUC) wurde bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsseinschränkung im Vergleich zu gesunden Probanden beobachtet. Es wurde jedoch keine Korrelation zwischen den Valsartan-konzentrationen im Blut und dem Ausmaß von Leberfunktionsstörungen beobachtet. Valsartan wurde bei Patienten mit schwerer hepatischer Dysfunktion nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Genetischer Polymorphismus

An der Disposition von HMG-CoA-Reduktasehemmern, einschließlich Rosuvastatin, sind OATP1B1- und BCRP-Transportproteine beteiligt. Bei Patienten mit genetischem Polymorphismus der Gene SLCO1B1 (OATP1B1) und/or ABCG2 (BCRP) besteht das Risiko einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin. Die individuellen Polymorphismen SLCO1B1 c.521CC und ABCG2 c.421AA sind im Vergleich zu den Genotypen

SLCO1B1 c.521TT oder ABCG2 c.421CC mit einer höheren Bioverfügbarkeit (AUC) von Rosuvastatin verbunden. Diese spezifische Genotypisierung gehört nicht zur gängigen klinischen Praxis, doch für Patienten, die bekanntermaßen diese Arten von Polymorphismus haben, wird eine geringere Tagesdosis von Rosuvastatin empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung bei pädiatrischen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und pädiatrischen Patienten, die sich einer Dialyse unterziehen müssen, wurde nicht untersucht. Daher wird Valsartan bei diesen Patienten nicht empfohlen. Für pädiatrische Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Valsartan

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischer Toxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen präklinische Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten führten für das Muttertier toxische Dosen (600 mg/kg/Tag) während der letzten Tage der Tragzeit und der Säugeperiode zu einem geringeren Überleben, einer geringeren Gewichtszunahme und einer verzögerten Entwicklung (Ohrmuschelentwicklung und Hörkanalöffnung) bei den Jungtieren (siehe Abschnitt 4.6).

Diese bei Ratten verabreichten Dosen (600 mg/kg/Tag) sind in etwa 18-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m²-Basis empfohlenen Höchstdosen (Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus).

In präklinischen Sicherheitsstudien verursachten hohe Dosen (200 bis 600 mg/kg Körpergewicht) bei Ratten eine Reduzierung des roten Blutzellbildes (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit) und Veränderungen in der renalen Hämodynamik (leichte Erhöhung von Plasmaharnstoff, tubuläre Hyperplasie und Basophilie bei männlichen Tieren). Diese bei Ratten verabreichten Dosen (200 bis 600 mg/kg/Tag) sind in etwa 6- bis 18-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m²-Basis empfohlenen Höchstdosen (Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus).

Bei Marmosetten wurden bei ähnlichen Dosen gleichartige, aber ausgeprägtere Veränderungen insbesondere in der Niere beobachtet. Es entwickelten sich Nephropathien mit Anstieg von Harnstoff und Kreatinin.

Eine Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen wurde bei beiden Spezies beobachtet. Alle Veränderungen, insbesondere die bei Marmosetten, sind auf die pharmakologische Wirkung einer verlängerten Hypotonie zurückzuführen. Für die Anwendung von therapeutischen Dosen bei Menschen scheint die Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen keine Bedeutung zu haben.

Pädiatrische Population

Die tägliche orale Gabe von Valsartan an neonatale/juvenile Ratten (postnatal von Tag 7 bis Tag 70) in niedrigen Dosen von 1 mg/kg/Tag (etwa 10–35 % der bei Kindern maximal empfohlenen Dosis von 4 mg/kg/Tag auf Basis der systemischen Exposition) führte zu persistentem, irreversiblen Nierenschaden. Diese Auswirkungen stellen eine erwartete überschießende pharmakologische Wirkung von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Blockern vom Typ 1 dar; diese Effekte werden beobachtet, wenn Ratten während der ersten 13 Lebenstage behandelt werden. Dieser Zeitraum entspricht 36 Schwangerschaftswochen beim Menschen und kann sich gelegentlich auf bis zu 44 Wochen nach Empfängnis beim Menschen verlängern. Die Ratten in der juvenilen Valsartan-Studie wurden bis zum Tag 70 behandelt und Auswirkungen auf die renale Reifung (4–6 Wochen postnatal) können nicht ausgeschlossen werden. Beim Menschen ist die funktionale renale Reifung ein laufender Prozess während des ersten Lebensjahres. Folglich kann eine klinische Relevanz für Kinder < 1 Jahr nicht ausgeschlossen werden, während die präklinischen Daten nicht auf Sicherheitsprobleme für Kinder, die älter als 1 Jahr sind, hindeuten.

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 Schädigungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf: In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe wurden histopathologische Leberveränderungen, die wahrscheinlich auf die pharmakologische Wirkung von Rosuvastatin zurückzuführen sind, bei Mäusen, Ratten, in geringerem Maße mit Auswirkungen in der Gallenblase bei Hunden, nicht aber bei Affen, beobachtet. Darüber hinaus wurde bei höheren Dosierungen eine Hodentoxizität bei Affen und Hunden beobachtet. Bei Ratten zeigte sich eine Reproduktionstoxizität mit reduzierter Wurfgröße, vermindertem Wurfgewicht und einer geringeren Überlebensrate der Jungtiere. Diese Effekte wurden bei maternaltoxischen Dosen beobachtet, bei denen die systemische Exposition ein Mehrfaches über dem therapeutischen Expositionsspiegel lag.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)
Povidon K 25
Natriumdodecylsulfat
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

Filmüberzug für 10 mg/80 mg und 20 mg/80 mg Filmtabletten:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisen(III)-oxid (E 172)

Filmüberzug für 10 mg/160 mg Filmtabletten:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

Filmüberzug für 20 mg/160 mg Filmtabletten:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (OPA/Al/PVC//Al): 10, 30, 50, 60, 90 oder 100 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

KRKA, d. d. Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slowenien

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

RosuValsa APONTIS 10 mg/80 mg Filmtabletten: Zul.-Nr.: 2200026.00.00
RosuValsa APONTIS 20 mg/80 mg Filmtabletten: Zul.-Nr.: 2200027.00.00
RosuValsa APONTIS 10 mg/160 mg Filmtabletten: Zul.-Nr.: 2200028.00.00
RosuValsa APONTIS 20 mg/160 mg Filmtabletten: Zul.-Nr.: 2200029.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG**

28.10.2020

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

