Atorvalan 40 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 40 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Atorvalan 10 mg-Filmtabletten

Weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „10“ auf einer Seite.

Atorvalan 20 mg-Filmtabletten

Weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „20“ auf einer Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Atorvalan 40 mg-Filmtabletten

Weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „40“ auf einer Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Atorvalan 80 mg-Filmtabletten

Weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „80“ auf einer Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

Die Anwendung von Atorvalan ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apolipoprotein B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab zehn Jahren mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.
Atorvalan ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.

Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen

Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der Patient sollte vor der Anwendung von Atorvalan auf eine übliche Diät zur Senkung von Cholesterin eingestellt werden und diese Diät während der Behandlung mit Atorvalan fortsetzen.
Die Dosierung sollte individuell entsprechend des Ausgangs-LDL-Cholesterinwertes, des Zieles der Therapie sowie des Ansprechens des Patienten erfolgen.
Die übliche Anfangsdosierung beträgt 10 mg Atorvastatin 1mal täglich. Die Dosierung sollte in Intervallen von 4 Wochen oder mehr angepasst werden. Die maximale Dosierung beträgt 1mal täglich 80 mg.

Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte (gemischte) Hyperlipidämie

In der überwiegenden Anzahl der Fälle sprechen die Patienten auf 1-mal täglich 10 mg Atorvastatin ausreichend gut an. Der therapeutische Erfolg zeigt sich innerhalb von 2 Wochen, und der maximale therapeutische Effekt wird in der Regel nach 4 Wochen erreicht. Die Wirkung bleibt unter Dauertherapie erhalten.

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie

Die Anfangsdosis beträgt 10 mg Atorvastatin täglich. Anpassungen der Dosierung sollten individuell in Abständen von 4 Wochen bis zu einer Dosierung von täglich 40 mg durchgeführt werden. Danach kann entweder die Dosierung bis auf maximal 80 mg täglich erhöht werden, oder 1mal täglich 40 mg Atorvastatin mit einem gallensäurebindenden Ionenaustauscherharz kombiniert werden.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Hierzu liegen nur beschränkte Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).
Für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die Dosierung 10 bis 80 mg pro Tag (siehe Abschnitt 5.1). Atorvastatin sollte bei diesen Patienten als Ergänzung zu anderen lipidsenkenden Behandlungsmöglichkeiten (z.B. LDL-Apherese) angewendet werden oder falls diese Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.

Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen

In den Studien zur Primärprävention betrug die Dosierung 10 mg pro Tag. Um einen LDL-Cholesterinspiegel entsprechend den aktuellen Leitlinien zu erreichen, kann eine höhere Dosierung notwendig sein.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).
Eingeschränkte Leberfunktion
Atorvalan sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Atorvalan ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Anwendung bei älteren Patienten
Wirksamkeit und Verträglichkeit für die empfohlenen Dosierungen sind bei Patienten über 70 Jahre vergleichbar mit der Gesamtpopulation.
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
Hypercholesterinämie
Die Anwendung bei pädiatrischen Patienten sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung einer Hyperlipidämie bei Kindern durchgeführt werden, und die Patienten sollten zur Kontrolle des Therapiefortschritts regelmäßig nachuntersucht werden.
Bei Patienten ab 10 Jahren beträgt die empfohlene Initialdosis 10 mg Atorvastatin pro Tag mit nachfolgender Auftitration auf 20 mg pro Tag. Die Auftitration sollte sich bei pädiatrischen Patienten am individuellen Ansprechen und der Verträglichkeit orientieren. Die Daten zur Sicherheit bei pädiatrischen Patienten, die mit höheren Dosen als 20 mg (entsprechend ca. 0,5 mg/kg KG) behandelt wurden, sind begrenzt.
Bei Kindern im Alter von sechs bis 10 Jahren liegen nur eingeschränkte Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten unter 10 Jahren ist die Atorvastatin-Therapie kontraindiziert.
Andere pharmazeutische Formen/Stärken können bei dieser Patientenpopulation besser geeignet sein.
Art der Anwendung
Atorvalan ist zur Einnahme bestimmt. Die jeweilige Tagesdosis an Atorvastatin wird auf einmal verabreicht. Die Einnahme kann zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen
Atorvalan ist kontraindiziert bei Patienten
- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, dauerhafter Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3fache des oberen Normwertes,
- in der Schwangerschaft, während der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeignete Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Einfluss auf die Leber
Leberfunktionstests sollten vor Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Bei Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung auftreten, sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Patienten, bei denen sich ein Transaminasenanstieg entwickelt, sollten bis zum Abklingen des Befundes beobachtet werden. Falls die Erhöhung der Transaminasen auf mehr als das 3-fache des oberen Normwertes fortdauert, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie mit Atorvastatin (siehe Abschnitt 4.8).
Bei Patienten die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren und/oder bei denen bereits eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist, sollte Atorvastatin mit Vorsicht angewendet werden.
Prävention von Schlaganfällen durch aggressive Cholesterinsenkung (SPARCL)
In einer Post-hoc-Analyse für verschiedene Formen von Schlaganfall bei Patienten ohne koronare Herzkrankheit, die vor kurzem einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) gehabt hatten, zeigte sich bei Patienten mit einer Therapie mit Atorvastatin 80 mg eine höhere Inzidenz von hämorrhagischem Schlaganfall als mit Placebo. Dieses erhöhte Risiko wurde vor allem bei Patienten mit vorhergehendem hämorrhagischen Schlaganfall oder Lakunarinfarkt vor Eintritt in die Studie beobachtet. Bei Patienten mit vorhergehendem hämorrhagischen Schlaganfall ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Atorvastatin 80 mg unsicher, und das potenzielle Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall sollte vor Einleitung der Therapie sorgfältig berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).
Einfluss auf die Skelettmuskulatur
Wie andere HMG-CoA-Reduktasehemmer kann auch Atorvastatin in seltenen Fällen die Skelettmuskulatur beeinflussen und eine Myalgie, Myositis sowie eine Myopathie verursachen, die sich zu einer Rhabdomyolyse entwickeln kann, einem möglicherweise lebensbedrohlichen Zustand, der durch deutlich erhöhte Creatinkinase (CK)-Spiegel (>10fache des oberen Normwertes), Myoglobinämie und Myoglobinurie mit möglichem Nierenversagen charakterisiert ist.
Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie
In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Creatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen.

Vor Behandlungsbeginn
Atorvastatin sollte mit Vorsicht bei Patienten verschrieben werden, bei denen prädisponierende Faktoren für das Auftreten von Rhabdomyolysen vorliegen.
Messungen der Creatinkinase-Aktivität sollten vor Beginn einer Statin-Therapie bei Vorliegen der folgenden Risikofaktoren bzw. Erkrankungen vorgenommen werden:

- Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- Hypothyreose
- erbliche Myopathien in der Eigen- oder Familienanamnese
- Muskulär-toxische Komplikationen im Zusammenhang mit der Gabe eines Statins oder Fibrates in der Anamnese
- Lebererkrankungen in der Vorgeschichte und/oder erheblicher Alkoholkonsum
- ältere Patienten (>70 Jahre)
- Bei diesen sollte die Notwendigkeit einer solchen Messung erwogen werden, wenn weitere prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer Rhabdomyolyse vorliegen.
- Umständen, bei denen eine Erhöhung der Plasmaspiegel eintreten kann, wie beispielsweise Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5), und spezielle Populationen, einschließlich genetischer Subpopulationen (siehe Abschnitt 5.2).

In solchen Situationen ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich, und es sollte eine klinische Überwachung erfolgen.
Wenn die Creatinkinase-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich (um mehr als das 5fache des oberen Normwertes) erhöht sind, sollte eine Therapie nicht begonnen werden.
Creatinkinase-Bestimmung
Creatinkinase (CK) sollte nicht nach schweren körperlichen Anstrengungen oder bei Vorliegen von anderen möglichen Ursachen eines CK-Anstieges gemessen werden, da dies die Interpretation der Messwerte erschwert. Falls die CK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich erhöht sind (um mehr als das 5fache des oberen Normwertes), sollten zur Überprüfung innerhalb von 5 – 7 Tagen erneute Bestimmungen durchgeführt werden.
Während der Behandlung

- Die Patienten müssen aufgefordert werden, Schmerzen, Krämpfe oder Schwäche der Skelettmuskeln umgehend zu berichten, speziell, wenn diese mit allgemeinem Unwohlsein oder Fieber einhergehen.
- Wenn solche Symptome während der Behandlung mit Atorvastatin auftreten, sollte die CK-Aktivität gemessen werden. Wenn diese wesentlich (>5-fache des oberen Normwertes) erhöht ist, sollte die Therapie abgebrochen werden.
- Bei anhaltenden und starken Muskelbeschwerden sollte auch dann ein Abbruch der Therapie erwogen werden, wenn die CK-Werte nicht wesentlich erhöht sind (≤5fache des oberen Normwertes).
- Wenn die Symptome abgeklungen sind und die CK-Werte auf ein normales Niveau gesunken sind, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Atorvastatin oder einem anderen Statin in der niedrigsten Dosierung und mit engmaschiger Überwachung erwogen werden.
- Die Therapie mit Atorvastatin muss abgebrochen werden, falls klinisch signifikante CK-Konzentrationen im Serum auftreten (>10fache des oberen Normwertes) oder falls eine Rhabdomyolyse diagnostiziert oder vermutet wird.

Begleittherapie mit anderen Arzneimitteln
Die Gefahr einer Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn Atorvastatin zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die den Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen könnten, wie etwa starken Hemmern von CYP3A4 oder Transportproteinen (z.B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol und HIV-Proteasehemmer wie Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir, etc.). Das Risiko für eine Myopathie kann auch bei gleichzeitiger Anwendung mit Gemfibrozil und anderen Fibraten, Erythromycin, Niacin und Ezetimib erhöht sein. Nach Möglichkeit sollten anstelle dieser Arzneimittel andere Therapien (ohne Wechselwirkungen) in Erwägung gezogen werden.
In Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel mit Atorvastatin erforderlich ist, sind die Nutzen und Risiken einer solchen gemeinsamen Behandlung sorgfältig zu berücksichtigen.
Wenn Patienten Arzneimittel erhalten, die die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen, wird eine niedrigere Maximaldosis von Atorvastatin empfohlen. Zusätzlich sollte im Falle einer gemeinsamen Anwendung mit starken CYP3A4-Hemmern eine niedrigere Initialdosis in Erwägung gezogen werden, und es wird eine entsprechende klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
Eine gemeinsame Anwendung von Atorvastatin und Fusidinsäure wird nicht empfohlen; daher sollte während einer Behandlung mit Fusidinsäure ein vorübergehendes Aussetzen von Atorvastatin in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).
Interstitielle Lungenerkrankung
Ausnahmefälle von interstitieller Lungenerkrankung wurden im Zusammenhang mit einigen Statinen, vor allem bei Langzeittherapie, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Folgende Symptome können auf eine interstitielle

Lungenerkrankung hinweisen: Dyspnoe, nicht-produktiver Husten und Verschlechterung des Allgemeinbefindens (Ermüdung, Gewichtsverlust und Fieber). Bei Verdacht auf die Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung soll die Therapie mit einem Statin abgebrochen werden.

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass die Arzneimittel aus der Klasse der Statine den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei einigen Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes Hyperglykämien verursachen können, die eine Diabetesbehandlung erfordern. Die Verminderung des vaskulären Risikos durch Statine überwiegt jedoch dieses Risiko und dies sollte daher kein Grund für den Abbruch einer Statin-Behandlung sein.

Risiko-Patienten (Nüchtern-Glukose von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI >30 (kg/m²), erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sind entsprechend den nationalen Richtlinien sowohl klinisch als auch biochemisch zu überwachen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Sicherheitsdaten hinsichtlich der kindlichen Entwicklung liegen nicht vor (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Begleitmedikationen auf Atorvastatin

Atorvastatin wird durch das Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 (CYP3A4) metabolisiert und ist ein Substrat von Transportproteinen, z.B. des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1. Eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Inhibitoren von CYP3A4 oder Transportproteinen sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und zu einem erhöhten Risiko einer Myopathie führen. Dieses Risiko könnte auch bei gleichzeitiger Anwendung von Atorvastatin mit anderen Arzneimitteln, die eine Myopathie induzieren können, wie etwa Fibrate und Ezetimib, erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4).

Hemmstoffe des Cytochrom P450 Isoenzyms 3A4

Für starke CYP3A4-Hemmer konnte gezeigt werden, dass sie zu deutlich erhöhten Konzentrationen von Atorvastatin führen (siehe Tabelle 1 und nachstehende ausführlichere Angaben). Eine gemeinsame Anwendung von starken CYP3A4-Hemmern (z.B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol und HIV-Proteasehemmer wie Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir, etc.) sollte daher nach Möglichkeit vermieden werden. In Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel mit Atorvastatin nicht vermieden werden kann, sollten niedrigere Initialdosen und Maximaldosen von Atorvastatin in Erwägung gezogen werden und es wird eine entsprechende klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Tabelle 1).

Mäßige CYP3A4-Hemmer (z.B. Erythromycin, Diltiazem, Verapamil und Fluconazol) können die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin ebenfalls erhöhen (siehe Tabelle 1). Für die Anwendung von Erythromycin in Kombination mit Statinen wurde ein erhöhtes Risiko für Myopathie beobachtet. Wechselwirkungsstudien zur Untersuchung der Wirkungen von Amiodaron oder Verapamil auf Atorvastatin wurden nicht durchgeführt. Sowohl Amiodaron als auch Verapamil hemmen bekanntermaßen die Aktivität von CYP3A4 und eine gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin könnte zu einer erhöhten Exposition mit Atorvastatin führen. Daher ist eine niedrigere Maximaldosis von Atorvastatin in Erwägung zu ziehen, und es wird bei gleichzeitiger Anwendung von mäßigen CYP3A4-Inhibitoren eine entsprechende klinische Überwachung des Patienten empfohlen. Eine entsprechende klinische Kontrolle wird nach Einleitung der Therapie oder nach Dosisanpassungen eines solchen Hemmers empfohlen.

CYP3A4-Induktoren

Die gemeinsame Anwendung von Atorvastatin mit Induktoren von Cytochrom P450 3A4 (z.B. Efavirenz, Rifampicin, Johanniskraut) kann zu verschieden stark ausgeprägten Verminderungen der Plasmakonzentrationen von Atorvastatin führen. Aufgrund des dualen Wechselwirkungsmechanismus von Rifampicin (Cytochrom P450 3A4 Induktion und Hemmung des hepatozytären Aufnahmetransportproteins OATP1B1) wird eine zeitgleiche gemeinsame Anwendung von Atorvastatin mit Rifampicin empfohlen, da eine spätere Anwendung von Atorvastatin nach der Verabreichung von Rifampicin mit einer signifikanten Reduktion der Plasmakonzentrationen von Atorvastatin in Verbindung gebracht wurde. Die Wirkung von Rifampicin auf die Konzentration von Atorvastatin in Hepatozyten ist jedoch nicht bekannt, und falls eine gemeinsame Anwendung nicht vermieden werden kann, sollten die Patienten sorgfältig auf die Wirksamkeit der Behandlung überwacht werden.

Hemmstoffe von Transportproteinen

Hemmstoffe von Transportproteinen (z.B. Ciclosporin) können die systemische Exposition mit Atorvastatin erhöhen (siehe Tabelle 1). Die Wirkung einer Hemmung von hepatischen Aufnahmetransportproteinen auf die Konzentration von Atorvastatin in den Hepatozyten ist nicht bekannt. Falls eine gemeinsame Anwendung nicht vermieden werden kann, werden eine Dosisreduktion und eine klinische Überwachung auf die Wirksamkeit empfohlen (siehe Tabelle 1).

Gemfibrozil/Fibrate

Die Anwendung von Fibraten ist gelegentlich mit muskelbezogenen Ereignissen einschließlich Rhabdomyolyse verbunden. Bei gleichzeitiger Gabe von Fibraten und Atorvastatin kann das Risiko für das Auftreten solcher Ereignisse erhöht sein. Falls eine gemeinsame Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die niedrigste Dosis von Atorvastatin, mit der das Behandlungsziel erreicht wird, eingesetzt werden und die Pa-

tienten sollten entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ezetimib

Die Anwendung von Ezetimib alleine kann mit muskelbezogenen Ereignissen einschließlich Rhabdomyolyse verbunden sein. Daher kann das Risiko für solche Ereignisse bei gemeinsamer Anwendung von Ezetimib und Atorvastatin erhöht sein. Eine entsprechende klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.

Colestipol

Die Plasmakenzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten waren bei gleichzeitiger Einnahme von Colestipol zusammen mit Atorvastatin erniedrigt (um ungefähr 25%). Die lipidsenkende Wirkung war jedoch bei gleichzeitiger Einnahme von Atorvastatin und Colestipol größer als bei alleiniger Gabe der jeweiligen Arzneimittel.

Fusidinsäure

Interaktionsstudien mit Atorvastatin und Fusidinsäure wurden nicht durchgeführt. Wie bei anderen Statinen wurden muskelbezogene Ereignisse einschließlich Rhabdomyolyse in Meldungen nach der Markteinführung bei gemeinsamer Anwendung von Atorvastatin und Fusidinsäure berichtet. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden, und ein vorübergehendes Absetzen der Therapie mit Atorvastatin könnte angezeigt sein.

Wirkung von Atorvastatin auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel

Digoxin

Bei gleichzeitiger, mehrmaliger Einnahme von 10 mg Atorvastatin und Digoxin erhöhten sich die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Digoxin geringfügig. Patienten, die gleichzeitig Digoxin einnehmen, sollten deshalb entsprechend überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Einnahme von Atorvastatin zusammen mit oralen Kontrazeptiva führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Norethisteron und Ethinylestradiol.

Warfarin

In einer klinischen Studie an Patienten, die eine Dauertherapie mit Warfarin erhielten, führte die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin 80 mg täglich zu einer geringen Senkung der Prothrombinzeit (um etwa 1,7 Sekunden) in den ersten 4 Tagen der Anwendung, und die Prothrombinzeit ging innerhalb von 15 Tagen der Behandlung mit Atorvastatin wieder auf Normalwerte zurück. Obwohl nur einige sehr seltene Fälle einer klinisch signifikanten Antikoagulations-Interaktion beschrieben wurden, sollte bei Patienten, die Cumarin- Antikoagulanzien erhalten, die Prothrombinzeit vor Beginn von Atorvastatin und in den ersten Phasen der Therapie häufig genug bestimmt werden, um sicherzustellen, dass keine signifikanten Veränderungen der Prothrombinzeit auftreten. Sobald eine stabile Prothrombinzeit dokumentiert werden konnte, kann die Prothrombinzeit in Zeitintervallen überwacht werden, die normalerweise für Patienten mit Cumarin-Antikoagulanzien empfohlen werden. Falls die Dosis von Atorvastatin geändert oder Atorvastatin abgesetzt wird, ist die gleiche Vorgangsweise zu wiederholen. Die Therapie mit Atorvastatin war bei Patienten, die keine Antikoagulanzien erhielten, nicht mit Blutungen oder mit Veränderungen der Prothrombinzeit verbunden.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Das Ausmaß an Interaktionen bei Kindern ist nicht bekannt. Die oben genannten Wechselwirkungen bei Erwachsenen und die Warnhinweise im Abschnitt 4.4 sollten auch bei Kindern beachtet werden.

Tabelle 1: Wirkung von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin

Begleitmedikation und Dosisschema	***Atorvastatin***		
	Dosis (mg)	***Veränderung der AUC&***	***Klinische Empfehlung#***
Tiapranavir 500 mg b.i.d./ Ritonavir 200 mg b.i.d., 8 Tage (Tag 14 bis 21)	40 mg an Tag 1, 10 mg an Tag 20	↑ 9,4-fach	In Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin erforderlich ist: 10 mg Atorvastatin nicht überschreiten. Klinische Überwachung der Patienten empfohlen
Ciclosporin 5,2 mg/kg/Tag, stabile Dosis	10 mg einmal täglich für 28 Tage	↑ 8,7-fach	
Lopinavir 400 mg b.i.d./ Ritonavir 100 mg b.i.d., 14 Tage	20 mg einmal täglich für 4 Tage	↑ 5,9-fach	In Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin erforderlich ist, werden niedrigere Erhaltungsdosen von Atorvastatin empfohlen. Bei Atorvastatin-Dosen über 20 mg ist eine klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Clarithromycin 500 mg b.i.d., 9 Tage	80 mg einmal täglich für 8 Tage	↑ 4,4-fach	
Saquinavir 400 mg b.i.d./ Ritonavir (300 mg b.i.d. von Tag 5 bis	40 mg einmal täglich für 4 Tage	↑ 3,9-fach	In Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung mit Atorvasta-

7, Erhöhung auf 400 mg b.i.d. am Tag 8), Tage 5 bis 18, 30 Minuten nach Atorvastatin			tin erforderlich ist, werden niedrigere Erhaltungsdosen von Atorvastatin empfohlen. Bei Atorvastatin-Dosen über 40 mg ist eine klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Darunavir 300 mg b.i.d./ Ritonavir 100 mg b.i.d., 9 Tage	10 mg einmal täglich für 4 Tage	↑ 3,3-fach	
Itraconazol 200 mg einmal täglich, 4 Tage	40 mg Einzeldosis	↑ 3,3-fach	
Fosamprenavir 700 mg b.i.d./ Ritonavir 100 mg b.i.d., 14 Tage	10 mg einmal täglich für 4 Tage	↑ 2,5-fach	
Fosamprenavir 1400 mg b.i.d., 14 Tage	10 mg einmal täglich für 4 Tage	↑ 2,3-fach	
Nelfinavir 1250 mg b.i.d., 14 Tage	10 mg einmal täglich für 28 Tage	↑ 1,7-fach	keine spezifische Empfehlung
Grapefruitsaft 240 ml einmal täglich*	40 mg Einzeldosis	↑ 37%	Die gleichzeitige Einnahme von großen Mengen Grapefruitsaft und Atorvastatin wird nicht empfohlen.
Diltiazem 240 mg einmal täglich, 28 Tage	40 mg Einzeldosis	↑ 51%	Nach Einleitung der Therapie oder nach Dosisanpassungen für Diltiazem wird eine entsprechende klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Erythromycin 500 mg q.i.d., 7 Tage	10 mg Einzeldosis	↑ 33%^	niedrigere Maximaldosis und klinische Überwachung der Patienten empfohlen
Amlodipin 10 mg Einzeldosis	80 mg Einzeldosis	↑ 18%	keine spezifische Empfehlung
Cimetidin 300 mg q.i.d., 2 Wochen	10 mg einmal täglich für 4 Wochen	↓ <1%^	keine spezifische Empfehlung
Antazida-Suspension mit Magnesium- und Aluminiumhydroxiden, 30 ml q.i.d., 2 Wochen	10 mg einmal täglich für 4 Wochen	↓ 35%^	keine spezifische Empfehlung
Efavirenz 600 mg einmal täglich, 14 Tage	10 mg für 3 Tage	↓ 41%	keine spezifische Empfehlung
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 7 Tage, gleichzeitige Verabreichung	40 mg Einzeldosis	↑ 30%	Falls die gemeinsame Anwendung nicht vermieden werden kann, werden eine zeitgleiche Anwendung von Atorvastatin mit Rifampicin und eine klinische Überwachung empfohlen.
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 5 Tage, getrennte Verabreichung	40 mg Einzeldosis	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg b.i.d., 7 Tage	40 mg Einzeldosis	↑ 35%	niedrigere Initialdosis und klinische Überwachung der Patienten empfohlen
Fenofibrat 160 mg einmal täglich, 7 Tage	40 mg Einzeldosis	↑ 3%	niedrigere Initialdosis und klinische Überwachung der Patienten empfohlen

& Angabe als x-fache Veränderung beschreibt das einfache Verhältnis zwischen einer gemeinsamen Anwendung und Atorvastatin alleine (d.h. 1-fach = keine Veränderung). Angabe als %-Veränderung beschreibt den %-Unterschied gegenüber Atorvastatin alleine (d.h. 0% = keine Veränderung).

klinische Relevanz siehe Abschnitte 4.4 und 4.5

* Enthält einen oder mehrere Bestandteile, die CYP3A4 hemmen, und kann die Plasmaspiegel von Arzneimitteln erhöhen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden. Die Einnahme von 240 ml Grapefruitsaft führte auch zu einer Verminderung der AUC von 20,4% für den aktiven Orthohydroxy-Metaboliten: Große Mengen Grapefruitsaft (mehr als 1,2 Liter täglich für 5 Tage) erhöhten die AUC von Atorvastatin um das 2,5-fache und die AUC von aktivem Atorvastatin und Metaboliten.

^ entsprechend Gesamtaktivität Atorvastatin

Erhöhung wird mit „↑“ und Verminderung mit „↓“ angegeben.

b.i.d. = zweimal täglich; q.i.d. = viermal täglich

Tabelle 2: Wirkung von Atorvastatin auf die Pharmakokinetik von gemeinsam verabreichten Arzneimitteln

Atorvastatin und Dosisschma	***Gemeinsam verabreichtes Arzneimittel***		
	Arzneimittel/Dosis (mg)	***Veränderung der***	***Klinische Empfehlung***

		AUC&	
80 mg einmal täglich für 10 Tage	Digoxin 0,25 mg einmal täglich, 20 Tage	↑ 15%	Patienten, die Digoxin einnehmen, sollten entsprechend überwacht werden.
40 mg einmal täglich für 22 Tage	orale Kontrazeptiva, einmal täglich, 2 Monate - Norethindron 1 mg - Ethinylestradiol 35 µg	 ↑ 28% ↑ 19%	keine spezifische Empfehlung
80 mg einmal täglich für 15 Tage	* Phenazon 600 mg Einzeldosis	↑ 3%	keine spezifische Emphelung

& Angabe als %-Veränderung beschreibt den %-Unterschied gegenüber Atorvastatin alleine (d.h. 0% = keine Veränderung)

* Eine gemeinsame Anwendung von Mehrfachdosen von Atorvastatin und Phenazon zeigt nur einen geringen oder keinen feststellbaren Einfluss auf die Clearance von Phenazon.

Erhöhung wird mit „↑“ und Verminderung mit „↓“ angegeben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

Atorvalan ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Sicherheit von Atorvastatin bei schwangeren Frauen ist bisher nicht belegt. Es wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit Atorvastatin bei schwangeren Frauen durchgeführt. Es gibt seltene Berichte über angeborene Anomalien nach einer intrauterinen Exposition mit HMG-CoA-Reduktasehemmern. Tierstudien zeigen Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Behandlung der Mutter mit Atorvastatin könnte die fötalen Konzentrationen von Mevalonat, einem Vorläufer der Cholesterinbiosynthese, reduzieren. Atherosklerose ist ein chronischer Prozess und unter normalen Umständen sollte das Absetzen von lipidsenkenden Arzneimitteln während der Schwangerschaft nur geringen Einfluss auf das Langzeitrisiko in Verbindung mit primärer Hypercholesterinämie haben.

Aus diesen Gründen sollte Atorvalan bei Frauen, die schwanger sind, schwanger werden wollen oder vermuten, dass sie schwanger sind, nicht angewendet werden. Die Behandlung mit Atorvalan sollte für die Dauer der Schwangerschaft oder bis zur eindeutigen Feststellung, dass die Frau nicht schwanger ist, abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Atorvastatin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Bei Ratten wurden in der Muttermilch ähnliche Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten wie im Plasma gemessen (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der Möglichkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen sollten Frauen, die Atorvalan einnehmen, ihre Kinder nicht stillen; Atorvastatin ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

In Tierstudien hatte Atorvastatin keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Atorvalan hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In der Datenbank für Placebo-kontrollierte klinische Studien mit Atorvastatin an 16.066 Patienten (8.755 mit Atorvastatin vs. 7.311 mit Placebo), mit einer mittleren Behandlungsdauer von 53 Wochen, setzten 5,2% der Patienten mit Atorvastatin die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab verglichen mit 4% der Patienten mit Placebo.

Auf Basis von klinischen Studien sowie umfangreichen Erfahrungen im täglichen Einsatz ergibt sich das nachfolgende Nebenwirkungsprofil von Atorvastatin.

Die geschätzten Häufigkeitsangaben für Nebenwirkungen entsprechen folgenden Kategorien: 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)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Nasopharyngitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: allergische Reaktionen

Sehr selten: Anaphylaxie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Hyperglykämie
Gelegentlich: Hypoglykämie, Gewichtszunahme, Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Albträume, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Schwindel, Parästhesien, Hypästhesien, Dysgeusie, Amnesie
Selten: periphere Neuropathie
Augenerkrankungen
Gelegentlich: verschwommenes Sehen
Selten: Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Tinnitus
Sehr selten: Hörverlust
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
Häufig: pharolaryngeale Schmerzen, Nasenbluten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Verstopfung, Blähungen, Dyspepsie, Übelkeit, Durchfall
Gelegentlich: Erbrechen, Ober- und Unterbauchschmerzen, Aufstoßen, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: Hepatitis
Selten: cholestatischer Ikterus
Sehr selten: Leberinsuffizienz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus, Alopezie
Selten: Angioödem, bullöses Exanthem (einschl. Erythema multiforme, Stevens- Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in Gliedmaßen, Muskelspasmen, Gelenkschwellung, Rückenschmerzen
Gelegentlich: Nackenschmerzen, Muskelermüdung
Selten: Myopathie, Myositis, Rhabdomyolyse, Tendinopathie manchmal mit Sehnenruptur als Komplikation
Nicht bekannt:immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Sehr selten: Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Gelegentlich: Unwohlsein, Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, periphere Ödeme, Müdigkeit, Fieber
Untersuchungen
Häufig: anormale Leberfunktionstests, Creatininkinase-Konzentration im Blut erhöht
Gelegentlich: positive Harnbefunde auf Leukozyten
Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren wurde bei Patienten, die mit Atorvastatin behandelt wurden, ein Anstieg der Serumtransaminasen beobachtet.
Diese Veränderungen waren normalerweise geringfügig und vorübergehend und führten zu keinem Behandlungsabbruch. Klinisch relevante Erhöhungen (um mehr als das 3-fache des oberen Normwertes) der Transaminasen traten bei 0,8% der Patienten unter Atorvastatin auf. Diese Erhöhungen waren dosisabhängig und bei allen Patienten reversibel.
Erhöhte Creatinkinase (CK)-Konzentrationen im Serum, die über dem 3-fachen des oberen Normwertes lagen, wurden in klinischen Studien bei 2,5% der Patienten unter Behandlung mit Atorvastatin beobachtet, ähnlich wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern. Werte über dem 10-fachen des oberen Normwertes traten bei 0,4% der mit Atorvastatin behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).
Klasseneffekt:
- sexuelle Dysfunktion,
- Depression,
- seltene Fälle von interstitieller Lungenerkrankung, besonders bei Langzeitanwendung (siehe Abschnitt 4.4),
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit hängt davon ab, ob Risikofaktoren vorliegen (Nüchtern-Blutzucker ≥5,6 mmol/l, BMI >30 (kg/m^2), erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie in der Anamnese).

Kinder und Jugendliche
Die Datenbank zur klinischen Sicherheit umfasst auch Daten von 249 pädiatrischen Patienten, die Atorvastatin erhielten. Davon waren sieben Patienten jünger als sechs Jahre, 14 Patienten im Alter zwischen sechs und neun Jahren und 228 Patienten waren zwischen 10 und 17 Jahre alt.

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Bauchschmerzen
Untersuchungen
Häufig: Erhöhung der Alaninaminotransferase und der Creatinphosphokinase
Auf Grundlage der vorhandenen Daten kann davon ausgegangen werden, dass die Häufigkeit, Art und Ausprägung von Nebenwirkungen bei Kindern vergleichbar mit denen bei Erwachsenen ist. Zur Langzeitverträglichkeit liegen bislang nur begrenzte Erfahrungen bei Kindern vor.
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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung
Eine spezielle Behandlung bei Überdosierung mit Atorvastatin ist nicht verfügbar. Bei Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt werden und es sollten, falls erforderlich, unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Leberfunktionstests sollten durchgeführt und die CK-Werte im Serum überprüft werden. Da Atorvastatin zu einem hohen Anteil an Plasmaproteine gebunden wird, lässt eine Hämodialyse keine signifikante Beschleunigung der Atorvastatin-Clearance erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein; HMG- CoA-Reduktasehemmer
ATC-Code: C10AA05
Atorvastatin ist ein selektiver kompetitiver Hemmer der HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbestimmend die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl- Coenzym-A zu Mevalonat, dem Vorläufer von Sterolen einschließlich des Cholesterins. In der Leber werden Triglyzeride und Cholesterin in Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL) eingebaut und zum weiteren Transport in periphere Gewebe an das Plasma abgegeben. Low- Density-Lipoproteine (LDL) entstehen aus VLDL und werden vorwiegend durch den Rezeptor mit hoher Affinität für LDL (LDL-Rezeptor) abgebaut.
Atorvastatin senkt die Konzentrationen von Plasmacholesterin und Lipoproteinen im Serum durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase und demzufolge der Cholesterinbiosynthese in der Leber und erhöht die Anzahl der hepatischen LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche, wodurch die Aufnahme und der Abbau von LDL beschleunigt werden.
Atorvastatin senkt die LDL-Produktion und die Anzahl von LDL-Teilchen. Atorvastatin bewirkt einen tiefgreifenden und anhaltenden Anstieg der LDL-Rezeptor-Aktivität, verbunden mit einer günstigen Veränderung in der Qualität der zirkulierenden LDL-Partikel. Atorvastatin bewirkt eine Reduktion von LDL-Cholesterin bei Patienten mit familiärer homozygoter Hypercholesterinämie, einer Patientenpopulation, die üblicherweise nicht auf lipidsenkende Arzneimittel anspricht.
In einer Dosis-Wirkungsstudie konnte gezeigt werden, dass Atorvastatin zu einer Erniedrigung der Konzentrationen von Gesamtcholesterin (um 30 bis 46%), LDL-Cholesterin (um 41 bis 61%), Apolipoprotein B (um 34 bis 50%) und Triglyzeriden (um 14 bis 33%) führt, und gleichzeitig in variablem Ausmaß die Konzentrationen von HDL-Cholesterin und Apolipoprotein A1 erhöht. Diese Ergebnisse treffen in gleichem Maß auf Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, nicht familiären Formen der Hypercholesterinämie sowie gemischter Hyperlipidämie einschließlich Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus zu.
Die Senkung des Gesamtcholesterins, LDL-Cholesterins und Apolipoproteins B zeigte nachweislich eine Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse und kardiovaskulärer Todesfälle.
Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
In eine multizentrische, 8-wöchige, offene Compassionate-Use-Studie mit einer möglichen Verlängerungsphase von variabler Dauer wurden 335 Patienten aufgenommen, von denen 89 als Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie diagnostiziert waren. Bei diesen 89 Patienten betrug die mittlere prozentuelle Senkung von LDL-Cholesterin ungefähr 20%. Atorvastatin wurde in Dosen von bis zu 80 mg/Tag angewendet.
Atherosklerose

In der REVERSAL-Studie („Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) wurde die Wirkung einer intensiven Lipidsenkung mit 80 mg Atorvastatin mit der Wirkung einer Standardlipidsenkung durch 40 mg Pravastatin auf die koronare Atherosklerose mittels intravaskulärem Ultraschall (IVUS) während einer Koronarangiographie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit verglichen. Die Ultraschalluntersuchung wurde in dieser randomisierten, doppelblinden, kontrollierten, Multicenterstudie bei insgesamt 502 Patienten vor Behandlungsbeginn und nach 18 Monaten durchgeführt. In der Atorvastatin-Gruppe (n = 253) war keine Progression der Atherosklerose festzustellen.
Die mediane, prozentuale Veränderung des gesamten atherosklerotischen Plaquevolumens (primärer Endpunkt) gegenüber dem Ausgangswert betrug in der Atorvastatin-Gruppe -0,4% (p = 0,98) und +2,7% (p = 0,001) in der Pravastatin-Gruppe (n = 249). Die Unterschiede zwischen Atorvastatin und Pravastatin waren statistisch signifikant (p = 0,02). Der Einfluss einer starken Lipidsenkung auf kardiovaskuläre Endpunkte (z.B. Notwendigkeit von Revaskularisierung, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Tod aufgrund KHK) wurde in dieser Studie nicht untersucht.
In der Atorvastatin-Gruppe verringerte sich das LDL-C von einem Ausgangswert von 150 mg/dl ± 28 (3,89 mmol/l ± 0,7) auf durchschnittlich 78,9 mg/dl ± 30 (2,04 mmol/l ± 0,8), in der Pravastatin-Gruppe von 150 mg/dl ± 26 (3,89 mmol/l ± 0,7) auf 110 mg/dl ± 26 (2,85 mmol/l ± 0,7) (p <0,0001). Atorvastatin führte darüber hinaus auch zu einer signifikanten Abnahme des durchschnittlichen Gesamtcholesterins um 34,1% (Pravastatin: -18,4%, p <0,0001), der durchschnittlichen Triglyzeridspiegel um 20% (Pravastatin: -6,8%, p <0,0009) sowie des mittleren Apolipoproteins B um 39,1% (Pravastatin: -22,0%, p <0,0001). Atorvastatin erhöhte das mittlere HDL-C um 2,9% (Pravastatin: +5,6%, p = NS). Das CRP wurde in der Atorvastatin-Gruppe um durchschnittlich 36,4% verringert, verglichen mit einer 5,2- prozentigen Verringerung in der Pravastatin-Gruppe (p <0,0001).
Diese Studienergebnisse wurden mit einer 80-mg-Dosierung erreicht. Sie können daher nicht auf niedrigere Dosierungen extrapoliert werden.
Die Wirkung einer intensiven Lipidsenkung auf wichtige kardiovaskuläre Endpunkte wurde in dieser Studie nicht untersucht. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse aus bildgebenden Untersuchungen hinsichtlich der Primär- und Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen ist daher nicht bekannt.
Die Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile der beiden Behandlungsgruppen waren vergleichbar.

Akutes Koronarsyndrom

In der MIRACL-Studie wurde 80 mg Atorvastatin bei 3.086 Patienten (Atorvastatin n = 1.538, Placebo n = 1.548) mit akutem Koronarsyndrom (Non-Q-wave-Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris) untersucht. Die Behandlung wurde währen der akuten Phase nach Klinikeinweisung begonnen und über 16 Wochen durchgeführt. Durch die Therapie mit 80 mg Atorvastatin täglich verlängerte sich die Zeit bis zum Auftreten des kombinierten primären Endpunktes (Tod jeglicher Ursache, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Herzstillstand mit Reanimation oder Angina pectoris mit Hinweis auf eine zugrunde liegende Myokardischämie und erforderlicher Hospitalisierung), was eine Risikoreduktion um 16% (p = 0,048) bedeutet. Dies beruhte hauptsächlich auf einer Verringerung der Wiedereinweisungen ins Krankenhaus bei Angina pectoris mit Hinweis auf eine zugrunde liegende Myokardischämie um 26% (p = 0,018). Die anderen sekundären Endpunkte erreichten für sich alleine keine statistische Signifikanz (Insgesamt: Placebo: 22,2%, Atorvastatin: 22,4%).
Das Sicherheitsprofil von Atorvastatin in der MIRACL-Studie entsprach den unter Abschnitt 4.8 gemachten Angaben.

Vorbeugung von kardiovaskulären Erkrankungen

In der ASCOT-LLA-Studie („Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm“), einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, wurde der Effekt von Atorvastatin auf eine koronare Herzkrankheit mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang untersucht. Bei den Patienten handelte es sich um Hypertoniker im Alter von 40 bis 79 Jahren, ohne vorangegangenen Herzinfarkt oder ohne vorangegangene Behandlung wegen Angina pectoris und mit einer Gesamtcholesterinkonzentration ≤251 mg/dl (6,5 mmol/l). Alle Patienten hatten mindestens drei der vorab definierten, kardiovaskulären Risikofaktoren: männliches Geschlecht, Alter ≥55 Jahre, Rauchen, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit bei einem Verwandten ersten Grades, Quotient Gesamtcholesterinkonzentration/HDL-C >6, periphere Gefäßkrankheit, Linksherzhypertrophie, zerebrovaskuläre Ereignisse in der Anamnese, spezifische EKG-Veränderungen, Proteinurie/ Albuminurie. Nicht bei allen eingeschlossenen Patienten konnte von einem hohen Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis ausgegangen werden.
Die Patienten erhielten eine antihypertensive Therapie (entweder auf der Basis von Amlodipin oder Atenolol) und entweder 10 mg Atorvastatin täglich (n = 5.168) oder Placebo (n = 5.137).
Die absolute und relative Risikoreduktion durch Atorvastatin ist in der folgenden Tabelle angeführt.

Ereignis	Relative Risikoreduktion (%)	Anzahl der Ereignisse (Atorvastatin vs. Placebo)	Absolute Risikoreduktion[1] (%)	p-Wert
Koronare Herzkrankheit mit tödlichem Ausgang und nicht	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005

tödlicher Herzinfarkt				
Alle kardiovaskulären Ereignisse und Revaskularisierungsmaßnahmen	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Alle Koronarereignisse	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

[1] Berechnet anhand des Unterschiedes in den Rohdaten für die Ereignisraten über einen medianen Beobachtungszeitraum von 3,3 Jahren

Die Gesamtsterblichkeit und die kardiovaskuläre Sterblichkeit wurden nicht signifikant verringert (185 vs. 212 Ereignisse, p = 0,17 und 74 vs. 82 Ereignisse, p = 0,51). In einer geschlechtsbezogenen Subgruppenanalyse (81% Männer, 19% Frauen) konnte die positive Wirkung von Atorvastatin bei Männern, jedoch nicht bei den Frauen nachgewiesen werden, was jedoch möglicherweise auf die niedrige Fallzahl in der Subgruppe der Frauen zurückzuführen war. Gesamtsterblichkeit und kardiovaskuläre Sterblichkeit waren bei den weiblichen Patienten numerisch höher (38 vs. 30 und 17 vs. 12), erreichten jedoch keine statistische Signifikanz. Abhängig von der antihypertensiven Basistherapie ergaben sich jedoch signifikate Auswirkungen: Der primäre Endpunkt (koronare Herzkrankheit mit tödlichem Ausgang und nicht tödlicher Herzinfarkt) wurde durch Atorvastatin bei den mit Amlodipin behandelten Patienten signifikant verringert (HR 0,47 (0,32 – 0,69), p = 0,00008), jedoch nicht bei den mit Atenolol behandelten Patienten (HR 0,83 (0,59 – 1,17), p = 0,287).

Weiters wurde die Wirkung von Atorvastatin auf kardiovaskuläre Erkrankungen mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Multicenterstudie, der CARDS-Studie („Collaborative Atorvastatin Diabetes Study“), untersucht. Bei den Patienten handelte es sich um Typ-2-Diabetiker im Alter zwischen 40 und 75 Jahren, ohne kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte und mit einem LDL-C ≤160 mg/dl (4,14 mmol /l) und TG ≤600 mg/dl (6,78 mmol/l). Alle Patienten hatten mindestens einen der folgenden Risikofaktoren: Hypertonie, Rauchen, Retinopathie, Mikroalbuminurie oder Makroalbuminurie.

Über einen medianen Beobachtungszeitraum von 3,9 Jahren erhielten diese Patienten entweder 10 mg Atorvastatin pro Tag (n = 1.428) oder Placebo (n = 1.410).

Die absolute und relative Risikoreduktion durch Atorvastatin ist in der folgenden Tabelle angeführt.

Ereignis	Relative Risikoreduktion (%)	Anzahl der Ereignisse (Atorvastatin vs. Placebo)	Absolute Risikoreduktion[1] (%)	p-Wert
Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (akuter Herzinfarkt mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang, stummer Herzinfarkt, Tod durch koronare Herzkrankheit, instabile Angina pectoris, koronare Bypassoperation, perkutane transluminale Koronarangioplastie, Revaskularisierungsmaßnahmen, Schlaganfall)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
Herzinfarkt (akuter Herzinfarkt mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang, stummer Herzinfarkt)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Schlaganfall mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

[1] Berechnet anhand des Unterschiedes in den Rohdaten für die Ereignisraten über einen medianen Beobachtungszeitraum von 3,9 Jahren

Es gab keine Hinweise auf Wirksamkeitsunterschiede im Hinblick auf das Geschlecht, Alter oder den LDL-C-Ausgangswert der Patienten. Bezüglich der Todesfälle gab es einen positiven Trend (82 Todesfälle in der Placebo-Gruppe vs. 61 Todesfälle in der Atorvastatin-Gruppe, p = 0,0592).

Rezidivierender Schlaganfall

In der SPARCL-Studie (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) wurde die Wirkung von Atorvastatin 80 mg täglich oder Placebo auf das Auftreten eines Schlaganfalls bei 4.731 Patienten untersucht, die innerhalb der vorhergehenden 6 Monate einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) gehabt hatten und keine Anamnese mit koronarer Herzkrankheit (KHK) hatten. Die Patienten waren zu 60% männlich, hatten ein Alter von 21 – 92 Jahren (Durchschnittsalter 63 Jahre) und wiesen einen durchschnittlichen LDL-C-Ausgangswert von 133 mg/dl (3,4 mmol/l) auf. Der mittlere LDL-C-Spiegel

war 73 mg/dl (1,9 mmol/l) unter Behandlung mit Atorvastatin und 129 mg/ dl (3,3 mmol/l) unter Behandlung mit Placebo. Die mediane Beobachtungsdauer war 4,9 Jahre.
Atorvastatin 80 mg reduzierte das Risiko für den primären Endpunkt mit Schlaganfall mit tödlichem oder nicht-tödlichem Ausgang um 15% (HR [Hazard Ratio] 0,85; 95% KI, 0,72 bis 1,00; p = 0,05 oder 0,84; 95% KI, 0,71 - 0,99; p = 0,03 nach Angleichung für Baseline-Faktoren) im Vergleich zu Placebo. Die Mortalität aus allen Ursachen betrug 9,1% (216/2.365) für Atorvastatin gegenüber 8,9% (211/2.366) für Placebo.
In einer Post-hoc-Analyse reduzierte Atorvastatin 80 mg die Inzidenz von ischämischem Schlaganfall (218/2.365, 9,2% vs. 274/2.366, 11,6%, p = 0,01) und erhöhte die Inzidenz von hämorrhagischem Schlaganfall (55/2.365, 2,3% vs. 33/2.366, 1,4%, p = 0,02) im Vergleich zu Placebo.
Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall war bei Patienten erhöht, die mit einem vorhergehenden hämorrhagischen Schlaganfall in die Studie aufgenommen wurden (7/45 für Atorvastatin vs. 2/48 für Placebo; HR 4,06; 95% KI, 0,84 – 19,57) und das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall war für die beiden Gruppen ähnlich (3/45 für Atorvastatin vs. 2/48 für Placebo; HR 1,64; 95% KI, 0,27 – 9,82).
Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall war bei Patienten erhöht, die mit einem vorhergehenden Lakunarinfarkt in die Studie aufgenommen wurden (20/708 für Atorvastatin vs. 4/701 für Placebo; HR 4,99; 95% KI, 1,71 bis 14,61), aber das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall war bei diesen Patienten vermindert (79/708 für Atorvastatin vs. 102/701 für Placebo; HR 0,76; 95% KI, 0,57 – 1,02). Es ist möglich, dass das Nettorisiko für einen Schlaganfall bei Patienten mit vorhergehendem Lakunarinfarkt, die Atorvastatin 80 mg pro Tag erhalten, erhöht ist.
Die Mortalität aus allen Ursachen betrug 15,6% (7/45) für Atorvastatin versus 10,4% (5/48) in der Subgruppe von Patienten mit vorhergehendem hämorrhagischen Schlaganfall. In der Subgruppe mit vorhergehendem Lakunarinfarkt betrug die Mortalität aus allen Ursachen für Atorvastatin 10,9% (77/708) versus 9,1% (64/701) für Placebo.

Kinder und Jugendliche

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren

Bei Kindern und Jugendlichen mit einer genetisch bestätigten heterozygoten familiären Hypercholesterinämie und einem Ausgangs-LDL-C ≥4 mmol/l wurde eine achtwöchige offene Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Sicherheit und Verträglichkeit von Atorvastatin durchgeführt. Insgesamt wurden 39 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren eingeschlossen. In der Kohorte A waren 15 Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren und dem Tanner-Stadium 1, und in der Kohorte B waren 24 Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren und dem Tanner-Stadium ≥2.
In der Kohorte A betrug die Initialdosis von Atorvastatin 5 mg täglich als Kautablette und in der Kohorte B 10 mg täglich als Filmtablette. Wenn ein Teilnehmer nach vier Wochen den LDL-C-Zielwert von <3,35 mmol/l nicht erreicht hatte und Atorvastatin gut vertragen wurde, konnte die Atorvastatindosis verdoppelt werden.
Ab der zweiten Woche gingen die Mittelwerte für LDL-C, Gesamtcholesterin, VLDL-C und Apo B bei allen Studienteilnehmern zurück. Bei den Personen, bei denen die Dosis verdoppelt wurde, wurde bereits zwei Wochen nach der Dosiserhöhung, bei der ersten Kontrolle, ein weiterer Rückgang beobachtet. Der durchschnittliche prozentuelle Rückgang der Lipidparameter war in beiden Kohorten ähnlich, unabhängig davon, ob die Initialdosis beibehalten oder verdoppelt wurde. In der achten Woche betrug der durchschnittliche Rückgang gegenüber dem Ausgangswert für LDL-C und Gesamtcholesterin ca. 40% bzw. 30% bei allen Dosierungen.

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, die in eine offene Phase überging, wurden 187 Buben und Mädchen nach der Menarche im Alter von 10 bis 17 Jahren (14,1 Jahre im Durchschnitt), die an heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder einer schweren Hypercholesterinämie litten, für 26 Wochen auf Atorvastatin (n = 140) oder Placebo (n = 47) randomisiert und erhielten anschließend alle Atorvastatin für weitere 26 Wochen. Die Dosis betrug 10 mg Atorvastatin einmal täglich für die ersten vier Wochen und wurde auf 20 mg erhöht, wenn das LDL-C >3,36 mmol/l war. In der 26-wöchigen Doppelblindphase führte Atorvastatin zu einem signifikanten Abfall der Plasmaspiegel von Gesamtcholesterin, LDL-C, Triglyzeriden und Apolipoprotein B. Die durchschnittlichen LDL-C-Werte in der 26wöchigen Doppelblindphase lagen bei 3,38 mmol/l (Bereich: 1,81 bis 6,26 mmol/l) in der Atorvastatin-Gruppe und 5,91 mmol/l (Bereich: 3,93 bis 9,96 mmol/l) unter Placebo.
Eine weitere Kinderstudie mit Atorvastatin im Vergleich zu Colestipol bei Patienten mit Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 18 Jahren zeigte, dass in der Woche 26 Atorvastatin (n = 25) im Vergleich zu Colestipol (n = 31) zu einem signifikanten (p <0,05) Abfall des LDL-C führte.
In einer Compassionate-Use-Studie wurden Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie (einschließlich homozygoter Hypercholesterinämie) behandelt.
Darunter waren auch 46 pädiatrische Patienten, die mit Atorvastatin behandelt und entsprechend dem therapeutischen Ansprechen titriert wurden (einige Patienten erhielten 80 mg pro Tag). Die Studie ging über drei Jahre und das LDL-Cholesterin wurde um 36% gesenkt.
Langzeiterfahrungen zu den Auswirkungen einer Atorvastatintherapie im Kindesalter auf eine verringerte

Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter liegen nicht vor.
Die Europäischen Arzneimittelagentur hat auf die Auflage verzichtet, Studienergebnisse zu Atorvastatin in der Behandlung von Kindern im Alter von 0 bis unter sechs Jahren mit heterozygoter Hypercholesterinämie und bei Kindern von 0 bis unter 18 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, kombinierter (gemischter) Hypercholesterinämie, primärer Hypercholesterinämie und zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse vorzulegen (siehe Abschnitt 4.2 zum Einsatz bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Atorvastatin wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert; maximale Plasmaspiegel (C_{max}) werden nach 1 – 2 Stunden erreicht. Das Ausmaß der Resorption steigt proportional mit der Wirkstoffdosis an. Atorvastatin-Filmtabletten sind nach oraler Dosierung im Vergleich zu einer oralen Lösung zu 95 – 99% biologisch verfügbar. Die absolute Bioverfügbarkeit von Atorvastatin beträgt annähernd 12%, und die systemisch verfügbare Hemmaktivität der HMG-CoA-Reduktase beträgt ca. 30%. Die geringe systemische Verfügbarkeit wird der präsystemischen Clearance in der gastrointestinalen Mukosa und/oder einem First-Pass-Metabolismus in der Leber zugeschrieben.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Atorvastatin beträgt ca. 381 l. Atorvastatin wird zumindest zu 98% an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Atorvastatin wird vom Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 zu ortho- und parahydroxylierten Derivaten und verschiedenen Beta-Oxidationsprodukten metabolisiert. Diese Produkte werden zum Teil durch Glukuronidierung weiter metabolisiert. In vitro ist die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase durch ortho- und parahydroxylierte Metaboliten und durch Atorvastatin äquivalent. Annähernd 70% der zirkulierenden Hemmaktivität für die HMG-CoA-Reduktase wird den aktiven Metaboliten zugeschrieben.

Elimination

Atorvastatin wird nach hepatischer und/oder extrahepatischer Umwandlung hauptsächlich über die Galle eliminiert. Jedoch scheint der Wirkstoff keinem signifikanten enterohepatischen Kreislauf zu unterliegen. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Atorvastatin aus dem Plasma beträgt beim Menschen annähernd 14 Stunden. Die Halbwertszeit für die HMG-CoA-Reduktasehemmaktivität beträgt annähernd 20 bis 30 Stunden. Dies wird auf den Beitrag der biologisch aktiven Metaboliten zur Hemmaktivität zurückgeführt.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten: Der Plasmaspiegel von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten ist bei gesunden älteren Menschen höher als bei jungen Erwachsenen, während die Wirkung auf die Lipide bei älteren Patienten vergleichbar zu der bei jungen Patienten ist.

Kinder und Jugendliche: In einer offenen Studie über acht Wochen wurden pädiatrische Patienten (Alter: sechs bis 17 Jahre) im Tanner Stadium 1 (n = 15) und Tanner Stadium ≥2 (n = 24) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und einem Ausgangswert für LDL-C ≥4 mmol/l entweder mit 5 oder 10 mg Atorvastatin täglich als Kautablette oder mit 10 bis 20 mg Atorvastatin täglich als Filmtablette behandelt. Das Körpergewicht war die einzige signifikante Kovariate im populationspharmakokinetischen Modell von Atorvastatin. Nach allometrischer Skalierung nach dem Körpergewicht schien die offensichtliche orale Clearance von Atorvastatin bei pädiatrischen Patienten ähnlich zu sein wie bei Erwachsenen. Über den gesamten Konzentrationsbereich von Atorvastatin und O-Hydroxyatorvastatin wurde eine übereinstimmende Abnahme von LDL-C und Gesamtcholesterin beobachtet.

Geschlecht: Die Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten unterscheiden sich bei Frauen (ungefähr 20% höherer C_{max} und ca. 10% geringerer AUC-Wert) von denen bei Männern. Diese Unterschiede hatten keine klinische Bedeutung; es resultierten daraus keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Wirkung auf die Lipide zwischen Männern und Frauen.

Niereninsuffizienz: Eine Erkrankung der Nieren hat keinen Einfluss auf die Plasmaspiegel von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten oder ihre Wirkungen auf die Lipide.

Leberinsuffizienz: Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten sind bei Patienten mit einer chronischen, durch Alkohol bedingten Lebererkrankung (Child-Pugh B) deutlich erhöht (C_{max} etwa 16-fach und AUC etwa 11-fach).

SLOC1B1-Polymorphismus*:* An der Aufnahme aller HMG-CoA-Reduktasehemmer einschließlich Atorvastatin in der Leber ist der OATP1B1-Transporter beteiligt. Bei Patienten mit SLCO1B1-Polymorphismus besteht ein Risiko für eine erhöhte Exposition mit Atorvastatin, die zu einem erhöhten Risiko einer Rhabdomyolyse führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Ein Polymorphismus für das Gen, das für OATP1B1 kodiert (SLCO1B1 c.521CC) ist mit einer um das 2,4-fache höheren Exposition mit Atorvastatin (AUC) verbunden als dies bei Personen ohne diese Genotyp-Variante (c.521TT) der Fall ist. Eine genetisch bedingte Beeinträchtigung der Aufnahme von Atorvastatin in der Leber ist bei diesen Patienten ebenfalls möglich. Die möglichen Folgen für die Wirksamkeit sind nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Atorvastatin zeigte in 4 in vitro-Tests und einer in vivo-Untersuchung kein mutagenes und klastogenes

Potenzial. Atorvastatin erwies sich bei Ratten als nicht kanzerogen, allerdings wurden bei Mäusen bei hohen Dosen (die zum 6- bis 11-fachen der beim Menschen mit der höchsten empfohlenen Dosis erreichten AUC (0 bis 24 Std.) führten) hepatozelluläre Adenome bei männlichen Tieren und hepatozelluläre Karzinome bei weiblichen Tieren festgestellt.
Es liegen aus tierexperimentellen Studien Hinweise dafür vor, dass HMG-CoA- Reduktasehemmer die Entwicklung von Embryos oder Föten beeinflussen könnten. Bei Ratten, Kaninchen und Hunden hatte Atorvastatin keinen Einfluss auf die Fertilität und war nicht teratogen; allerdings wurde bei für die Muttertiere toxischen Dosen eine fötale Toxizität bei Ratten und Kaninchen festgestellt. Bei Exposition der Muttertiere mit hohen Dosen Atorvastatin war die Entwicklung der Jungtiere bei Ratten verzögert und das postnatale Überleben reduziert. Bei Ratten liegen Hinweise für eine Plazentapassage vor.
Bei Ratten sind die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin ähnlich wie die Konzentration in der Muttermilch. Es ist nicht bekannt, ob Atorvastatin oder seine Metaboliten in die Muttermilch beim Menschen übergehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Wasserfreies Natriumcarbonat
Maltose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Tablettenüberzug
Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Triethylcitrat
Polysorbat 80
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu-Blisterpackungen mit 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 und 100 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

G.L. Pharma GmbH
8502 Lannach

8. Zulassungsnummer

1–30823

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

23. November 2011

10. Stand der Information

März 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.