Atorvalan comp. 10 mg/10 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 10 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium-Trihydrat) und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Atorvalan comp. 10 mg/5 mg-Filmtabletten

Weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift „AA“ auf einer Seite.

Atorvalan comp. 10 mg/10 mg-Filmtabletten

Blaue, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift „AA1“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Atorvalan comp. ist angezeigt zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Hypertonie mit drei weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren, normalem bis leicht erhöhtem Cholesterinspiegel, ohne klinisch nachweisbare KHK, bei denen eine Kombination von Amlodipin mit einer niedrigen Dosis von Atorvastatin als angemessen betrachtet wird, in Übereinstimmung mit den gültigen Behandlungsrichtlinien (siehe Abschnitt 5.1).
Atorvalan comp. sollte angewendet werden, wenn Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Atorvalan comp. ist zum Einnehmen.
Die übliche Anfangsdosis beträgt 10 mg Atorvastatin/5 mg Amlodipin einmal täglich.
Bei Patienten, die eine stärkere Blutdrucksenkung benötigen, können 10 mg Atorvastatin/10 mg Amlodipin einmal täglich gegeben werden.
Die Einnahme kann zu jeder Tageszeit, unabhängig von der Nahrungsaufnahme, erfolgen.
Atorvalan comp. kann alleine oder in Kombination mit anderen Antihypertonika, jedoch nicht zusammen mit einem anderen Calciumkanalblocker oder einem anderen Statin, angewendet werden.
Die gleichzeitige Gabe von Atorvalan comp. zusammen mit Fibraten ist zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit aktiven Lebererkrankungen ist Atorvalan comp. kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Atorvastatin- Amlodipin nicht nachgewiesen. Deshalb wird die Anwendung von Atorvalan comp. bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist nicht nötig (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung in Kombination mit anderen Arzneimitteln

Bei Anwendung gemeinsam mit Ciclosporin, Telaprevir oder der Kombination Tipranavir/Ritonavir darf die Dosis von Atorvastatin 10 mg nicht übersteigen (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Atorvalan comp. darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- bestehender Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Dihydropyridine* oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- aktiven Lebererkrankungen oder unklaren, anhaltenden Erhöhungen der Serumtransaminasen auf mehr als das 3-fache des oberen Normwertes.
- bestehender Schwangerschaft und in der Stillzeit sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeignete Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).
- gleichzeitiger Therapie mit Itraconazol, Ketoconazol, Telithromycin (siehe Abschnitt 4.5).
- schwerwiegender Hypotonie.
- Schock (einschließlich kardiogenem Schock).
- Verschluss der Ausflussbahn der linken Herzkammer (z.B. hochgradige Aortenstenose).
- hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

* Amlodipin ist ein Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Herzinsuffizienz sollten mit Vorsicht behandelt werden. In einer Placebo- kontrollierten Langzeitstudie mit Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) wurde über eine erhöhte Inzidenz von Lungenödemen in der mit Amlodipin behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe berichtet (siehe Abschnitt 5.1).
Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität erhöhen können.

Wirkungen auf die Leber

Leberfunktionstests sollten vor Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden sowie auch bei Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung auftreten. Patienten, bei denen es zu einem Transaminasenanstieg kommt, sollten bis zur Normalisierung des Befunds beobachtet werden.
Falls die Erhöhung der GOT oder GPT auf mehr als das 3-fache des oberen Normwertes fortdauert, muss die Behandlung abgebrochen werden.
Die Halbwertszeit von Amlodipin ist bei Patienten mit reduzierter Leberfunktion verlängert, und die AUC-Werte sind höher. Dosierungsempfehlungen sind bisher noch nicht festgelegt worden.
Wegen des Wirkstoffs Atorvastatin muss Atorvalan comp. bei Patienten, die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren, eine eingeschränkte Leberfunktion aufweisen und/oder bei denen bereits eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist, mit Vorsicht angewendet werden.

Wirkungen auf die Skelettmuskulatur

Wie andere HMG-CoA-Reduktasehemmer kann auch Atorvastatin die Skelettmuskulatur beeinflussen und eine Myalgie, Myositis sowie eine Myopathie verursachen, die in seltenen Fällen zu einer Rhabdomyolyse fortschreiten können, die durch deutlich erhöhte Creatinkinase (CK)-Spiegel (>10-faches des oberen Normwertes), Myoglobinämie und Myoglobinurie gekennzeichnet ist und zu Nierenversagen führen und in seltenen Fällen tödlich verlaufen kann.
Bei asymptomatischen Patienten wird unter einer Behandlung mit Statinen keine regelmäßige Kontrolle der CK-Spiegel oder anderer Muskelenzyme empfohlen. Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Rhabdomyolyse und mit Muskelbeschwerden wird jedoch bei jeder Statin-Therapie eine Erhebung der CK-Werte vor und während der Behandlung mit dem Statin empfohlen (siehe unten).

Vor Behandlungsbeginn

Atorvalan comp. muss mit Vorsicht bei Patienten verschrieben werden, bei denen prädisponierende Faktoren für das Auftreten von Rhabdomyolyse vorliegen. Messungen der CK-Werte sollten unter folgenden Umständen vor Beginn der Statin-Therapie 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,
- Anamnese mit Leberkrankheit oder Konsum erheblicher Mengen Alkohol,
- in Situationen, in denen es zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel kommen könnte, wie etwa bei Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5) und bei speziellen Patientengruppen einschließlich genetischer Subpopulationen (siehe Abschnitt 5.2).
- Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) sollte je nach Vorliegen von prädisponierenden Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse die Notwendigkeit solcher Messungen in Erwägung gezogen werden.

In solchen Situationen ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich, und eine engmaschige klinische Überwachung wird empfohlen.
Wenn die CK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich (>5-faches des oberen Normwertes) erhöht sind, darf eine Therapie nicht begonnen werden.

Creatinkinase-Bestimmung

Creatinkinase (CK) sollte nicht nach schwerer körperlicher Anstrengung oder bei Vorliegen von anderen plausiblen Ursachen eines CK-Anstieges gemessen werden, da dies die Interpretation der Messwerte erschwert. Falls die CK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich erhöht sind (>5-faches des oberen Normwertes), sollte nach 5 bis 7 Tagen eine erneute Messung durchgeführt werden, um das Ergebnis zu bestätigen.

Während der Therapie

- Die Patienten müssen aufgefordert werden, ungewöhnliche Schmerzen, Krämpfe oder Schwäche der Skelettmuskeln umgehend zu melden, insbesondere, wenn diese mit allgemeinem Unwohlsein oder Fieber einhergehen.
- Wenn solche Symptome während der Behandlung mit Atorvalan comp. auftreten, sollten die CK-Werte gemessen werden. Wenn diese wesentlich (>5-faches des oberen Normwertes) erhöht sind,

muss die Therapie abgebrochen werden.

- Bei starken und anhaltenden täglichen Muskelbeschwerden muss auch dann ein Abbruch der Therapie erwogen werden, wenn die CK-Werte nicht wesentlich erhöht sind (≤5- faches des oberen Normwertes).
- Wenn die Symptome abgeklungen und die CK-Werte auf ein normales Niveau gesunken sind, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Atorvalan comp. in der niedrigsten Dosis und unter engmaschiger Überwachung erwogen werden.
- Atorvalan comp. muss abgesetzt werden, falls eine klinisch signifikante Erhöhung der CK- Werte (>10-faches des oberen Normwertes) festgestellt oder eine Rhabdomyolyse diagnostiziert oder vermutet wird.

Es konnte keine Wirkung von Amlodipin auf die Laborparameter festgestellt werden.

Begleitende Behandlung mit anderen Arzneimitteln

Wie auch bei anderen Arzneimitteln aus der Klasse der Statine ist das Risiko für Rhabdomyolyse und Myopathie erhöht, wenn Atorvalan comp. gemeinsam mit bestimmten anderen Arzneimitteln angewendet wird, die die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen könnten, wie etwa starke Inhibitoren von CYP3A4 oder Transportproteine (z.B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delaviridin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol und HIV-Proteasehemmer einschließlich Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir etc.). Das Risiko einer Myopathie ist auch bei gleichzeitiger Anwendung von Gemfibrozil und anderen Fibrinsäurederivaten, Boceprevir, Erythromycin, Niacin, Ezetimib, Colchicin, Telaprevir und der Kombination Tipranavir/Ritonavir erhöht. Nach Möglichkeit sollten anstelle dieser Arzneimittel alternative Therapien (ohne entsprechendes Wechselwirkungspotential) in Erwägung gezogen werden.

Es gibt einige sehr seltene Berichte über immunvermittelte nekrotisierende Mypoathie während oder nach einer Therapie mit Statinen einschließlich Atorvastatin. Die klinischen Zeichen und Merkmale einer immunvermittelten nekrotisierenden Myopathie sind proximale Muskelschwäche und erhöhte Serumkreatinkinasewerte, die trotz eines Absetzens der Statintherapie weiterbestehen können.

In Fällen, in denen eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Atorvalan comp. notwendig ist, müssen der Nutzen und die Risiken der gemeinsamen Behandlung sorgfältig berücksichtigt werden, und eine entsprechende klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Kombination von Atorvastatin mit Fusidinsäure wird nicht empfohlen. Ein vorübergehendes Absetzen von Atorvastatin während der Therapie mit Fusidinsäure wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Prävention von Schlaganfällen durch aggressive Cholesterinsenkung (SPARCL)

In einer Post-hoc-Analyse verschiedener 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 hämorrhagischem Schlaganfall oder Lakunarinfarkt vor Eintritt in die Studie beobachtet. Bei Patienten mit vorhergehendem hämorrhagischem Schlaganfall oder Lakunarinfarkt ist das Nutzen/Risiko- Verhältnis von Atorvastatin 80 mg unsicher, und das potenzielle Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall oder Lakunarinfarkt sollte vor Einleitung der Therapie sorgfältig überprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Interstitielle Lungenerkrankungen

Seltene Fälle von interstitieller Lungenerkrankung wurden mit einigen Statinen berichtet, vor allem bei einer Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.8). Zu den klinischen Zeichen zählen Dyspnoe, trockener Husten und eine allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustandes (Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber). Wenn der Verdacht einer interstitiellen Lungenerkrankung besteht, sollte die Therapie mit Statinen abgesetzt werden.

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise, dass Statine als Arzneimittelklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen können und bei bestimmten Patienten, die ein erhöhtes Diabetesrisiko haben, zu einem Blutzuckeranstieg führen können, der eine entsprechende Therapie erforderlich macht. Dieses Risiko wird jedoch durch Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine ausgeglichen und sollte keinen Grund für einen Abbruch der Statin-Therapie darstellen. Gefährdete Patienten (Nüchternglukose 5,6 bis 6,9 mmol/l; BMI >30 kg/m^2, erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sollten entsprechend den nationalen Leitlinien sowohl klinisch als auch biochemisch überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen aufgrund der Wirkstoffkombination

Die Ergebnisse einer Interaktionsstudie mit 10 mg Amlodipin und 80 mg Atorvastatin an gesunden Probanden zeigen, dass die Pharmakokinetik von Amlodipin bei gleichzeitiger Gabe der Arzneimittel

unverändert ist. Amlodipin hatte keinen Einfluss auf die C_{max} von Atorvastatin. Bei Anwesenheit von Amlodipin erhöhte sich jedoch die AUC von Atorvastatin um 18% ($IC_{90\%}$ [109 bis 127%]).
Mit Atorvastatin-Amlodipin und anderen Arzneimitteln wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt. Für die einzelnen Bestandteile Amlodipin und Atorvastatin liegen jedoch die nachfolgend angeführten Studien vor:

Durch Amlodipin bedingte Wechselwirkungen

Nicht zu empfehlende Kombination

***Dantrolen (als Infusion)*:** Im Tiermodell werden Kammerflimmern mit letalem Ausgang und Herz-Kreislauf-Kollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie bei Gabe von Verapamil und intravenösem Dantrolen beobachtet. Aufgrund des Risikos einer Hyperkaliämie wird empfohlen, die gleichzeitige Gabe von Calciumkanalblockern, wie etwa Amlodipin, bei Patienten, die für maligne Hyperthermie anfällig sind, und bei der Behandlung maligner Hyperthermie zu vermeiden.

Kombinationen, die Vorsicht erfordern

Baclofen: Steigerung der antihypertensiven Wirkung. Überwachung des arteriellen Blutdrucks sowie Dosisanpassung des Antihypertonikums, falls notwendig.

CYP3A4-Hemmer: Die gleichzeitige Gabe von Amlodipin und starken oder mittelstarken CYP3A4-Hemmern (Proteasehemmer, Azol-Antimykotika, Makrolide wie Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann einen signifikanten Anstieg der Amlodipin- Exposition hervorrufen. Die klinische Bedeutung dieser pharmakokinetischen Veränderungen kann bei älteren Patienten ausgeprägter sein. Klinische Überwachung und Dosisanpassungen sind daher unter Umständen erforderlich.

CYP3A4-Induktoren: Es liegen keine Daten bezüglich der Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin, Hypericum perforatum) kann zu einer niedrigeren Plasmakonzentration von Amlodipin führen. Amlodipin sollte zusammen mit CYP3A4-Induktoren mit Vorsicht angewendet werden.
Die Verabreichung von Amlodipin zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann, was zu einer Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung führt.

Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin summiert sich zur blutdrucksenkenden Wirkung anderer Arzneimittel mit antihypertensiven Eigenschaften.
In klinischen Interaktionsstudien hatte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin bzw. Ciclosporin.

Kombinationen, die beachtet werden müssen

Alpha-1-Blocker in der Urologie (Prazosin, Alfuzosin, Doxazosin, Tamsulosin, Terazosin): Steigerung der blutdrucksenkenden Wirkung. Gefahr einer schweren orthostatischen Hypotonie.

Amifostin: Steigerung der blutdrucksenkenden Wirkung durch Addition von unerwünschten Wirkungen.

Antidepressiva vom Imipramin-Typ, Neuroleptika: Steigerung der antihypertensiven Wirkung und erhöhtes Risiko für eine orthostatische Hypotonie (additiver Effekt).

Betablocker in der Behandlung der Herzinsuffizienz (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol): Risiko für Hypotonie und Herzinsuffizienz bei Patienten mit latenter oder unbehandelter Herzinsuffizienz (der in vitro negativ inotrope Effekt der Dihydropyridine kann sich, in Abhängigkeit vom Wirkstoff, zum negativ inotropen Effekt der Betablocker addieren). Die Behandlung mit einem Betablocker kann die reflektorische Sympathikus-Reaktion, die durch eine hypotensive Wirkung ausgelöst werden kann, verringern.

Corticosteroide, Tetracosactid: Verringerung der antihypertensiven Wirkung (Wasser- und Natriumretention durch Corticosteroide).

Andere Antihypertonika: Der blutdrucksenkende Effekt von Amlodipin kann durch andere blutdrucksenkende Arzneimittel (Betablocker, Angiotensin-II-Hemmer, Diuretika, ACE-Hemmer) verstärkt werden. Eine Behandlung mit Trinitraten, Nitraten oder anderen Vasodilatatoren muss vorsichtig erfolgen.

Sildenafil: Eine Einzeldosis von 100 mg Sildenafil bei Personen mit essenzieller Hypertonie zeigte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amlodipin. Bei gleichzeitiger Gabe von Amlodipin und Sildenafil hat jedes Arzneimittel für sich genommen seinen eigenen hypotensiven Effekt.
Interaktionsstudien zeigten auch, dass Cimetidin, Atorvastatin und Aluminium-/Magnesiumsalze sowie Digoxin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amlodipin haben.

Wirkungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln auf Atorvastatin

Atorvastatin wird durch Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert und ist ein Substrat für Transportproteine, z.B. den hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1. Eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Inhibitoren von CYP3A4 oder von Transportproteinen sind, kann zu

erhöhten Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und zu einem erhöhten Risiko von Myopathie führen. Dieses Risiko könnte auch bei gleichzeitiger Anwendung von Atorvastatin mit anderen Arzneimitteln erhöht sein, die das Potenzial für eine Induktion von Myopathie besitzen, wie etwa Fibrinsäurederivate und Ezetimib (siehe Abschnitt 4.4).

CYP3A4-Hemmer: Es konnte gezeigt werden, dass starke CYP3A4-Hemmer zu deutlich erhöhten Konzentrationen von Atorvastatin führen (siehe Tabelle 1 und spezifische Informationen weiter unten). Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Hemmern (z.B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delaviridin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol und HIV-Proteasehemmer einschließlich Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir etc.) sollte, wenn möglich, vermieden werden. In Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel mit Atorvastatin nicht vermieden werden kann, sollten niedrigere Anfangs- und Maximaldosen für Atorvastatin erwogen werden, und es wird eine entsprechende klinische Überwachung empfohlen (siehe Tabelle 1).

Mäßige CYP3A4-Hemmer (z.B. Erythromycin, Diltiazem, Verapamil und Fluconazol) können die Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen (siehe Tabelle 1). Für die Anwendung von Erythromycin gemeinsam mit Statinen wurde ein erhöhtes Risiko für eine Myopathie beschrieben. Es wurden keine Wechselwirkungsstudien zur Untersuchung der Wirkungen von Amiodaron oder Verapamil auf Atorvastatin durchgeführt. Es ist bekannt, dass Amiodaron und Verapamil die CYP3A4-Aktivität hemmen und eine gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin zu einer vermehrten Exposition mit Atorvastatin führen kann. Daher sollte eine niedrigere Maximaldosis für Atorvastatin in Erwägung gezogen werden, und bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A4-Hemmern wird eine entsprechende klinische Überwachung empfohlen. Eine entsprechende klinische Überwachung wird nach Einleitung der Therapie oder nach einer Dosisanpassung für den CYP3A4-Hemmer empfohlen.

Induktoren von CYP3A4: Die gemeinsame Anwendung von Atorvastatin mit Induktoren von Cytochrom P450 3A (z.B. Efavirenz, Rifampicin, Johanniskraut) kann zu einer Verminderung der Plasmaspiegel von Atorvastatin von unterschiedlichem Ausmaß führen. Aufgrund der dualen Wechselwirkungsmechanismen von Rifampicin (Cytochrom P450 3A Induktion und Hemmung des Hepatozyten-Aufnahmetransporters OATP1B1) wird eine gleichzeitige Anwendung mit Atorvastatin empfohlen, da eine zeitversetzte Anwendung von Atorvastatin nach der Anwendung von Rifampicin mit einer signifikanten Verminderung der Plasmaspiegel von Atorvastatin verbunden war. Die Wirkung von Rifampicin auf die Atorvastatin-Spiegel in Hepatozyten ist jedoch nicht bekannt. Falls eine gemeinsame Anwendung nicht vermieden werden kann, sollten die Patienten sorgfältig auf die Wirksamkeit der Behandlung überwacht werden.

Transporterinhibitoren: Hemmer von Transportproteinen (z.B. Ciclosporin) können die systemische Exposition mit Atorvastatin erhöhen (siehe Tabelle 1). Die Wirkung einer Hemmung von hepatischen Aufnahmetransportern auf die Konzentrationen von Atorvastatin in Hepatozyten ist nicht bekannt. Falls eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, wird eine Dosisreduktion sowie eine klinische Überwachung auf Wirksamkeit empfohlen (siehe Tabelle 1).

Gemfibrozil/Fibrinsäurederivate: Die Anwendung von Fibraten alleine ist gelegentlich mit muskelbezogenen Ereignissen einschließlich einer Rhabdomyolyse verbunden. Das Risiko solcher Ereignisse kann sich mit der gleichzeitigen Anwendung von Fibrinsäurederivaten und Atorvastatin erhöhen. Falls eine gemeinsame Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die niedrigste Dosis zur Erreichung der therapeutischen Ziele eingesetzt und die Patienten sollten entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ezetimib: Die Anwendung von Ezetimib alleine ist mit muskelbezogenen Ereignissen einschließlich einer Rhabdomyolyse verbunden. Das Risiko solcher Ereignisse kann sich daher mit der gleichzeitigen Anwendung von Ezetimib und Atorvastatin erhöhen. Es wird eine entsprechende klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.

Colestipol: Die Plasmaspiegel von Atorvastatin und seiner aktiven Metaboliten waren bei gleichzeitiger Einnahme von Colestipol und Atorvastatin erniedrigt (ungefähr um 25%). Die lipidsenkende Wirkung war jedoch bei gleichzeitiger Einnahme von Atorvastatin und Colestipol größer als bei alleiniger Gabe eines der beiden Arzneimittel.

Fusidinsäure: Wechselwirkungsstudien mit Atorvastatin und Fusidinsäure wurden nicht durchgeführt. Wie bei anderen Statinen wurden aus den Erfahrungen nach der Marktzulassung muskelbezogene Ereignisse, einschließlich Rhabdomyolyse, bei gleichzeitiger Einnahme von Atorvastatin und Fusidinsäure berichtet. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Die Patienten müssen engmaschig überwacht werden, und ein vorübergehendes Absetzen der Behandlung mit Atorvastatin kann in Erwägung gezogen werden.

Wirkung von Atorvastatin auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel

Digoxin: Bei gleichzeitiger Gabe von mehrfachen Dosen von Digoxin und 10 mg Atorvastatin erhöhten sich die Steady-State-Konzentrationen geringfügig. Patienten, die Digoxin anwenden, sollten entsprechend überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva: Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin gemeinsam mit einem oralen Kontrazeptivum führte zu Erhöhungen der Plasmakonzentrationen von Norethindron und Ethinylestradiol.

Warfarin: In einer klinischen Studie an Patienten mit chronischer Warfarin-Therapie führte die gemeinsame Anwendung von Atorvastatin 80 mg täglich mit Warfarin zu einer geringen Verminderung der Prothrombinzeit um 1,7 Sekunden während der ersten 4 Tage der Anwendung. Diese ging innerhalb von 15 Tagen mit Atorvastatin wieder auf Normalwerte zurück. Obwohl nur sehr seltene Fälle einer klinisch signifikanten antikoagulatorischen Wechselwirkung berichtet wurden, sollte die Prothrombinzeit bei Patienten mit Cumarin- Antikoagulanzien vor Beginn einer Behandlung mit Atorvastatin bestimmt werden und auch während der Anfangsphase der Therapie häufig kontrolliert werden, um sicherzustellen, dass keine signifikanten Veränderungen der Prothrombinzeit auftreten. Sobald eine stabile Prothrombinzeit dokumentiert werden konnte, können die Prothrombinzeiten in den für Patienten mit Cumarin-Antikoagulanzien üblichen Zeitabständen überwacht werden. Falls die Dosis von Atorvastatin geändert oder Atorvastatin abgesetzt wird, sollte die gleiche Vorgehensweise befolgt werden. Die Therapie mit Atorvastatin war bei Patienten ohne Antikoagulanzien nicht mit Blutungen oder mit Veränderungen der Prothrombinzeit verbunden.

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

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel und Dosierungsschema	***Atorvastatin***		
	Dosis (mg)	***Veränderung der AUC&***	***Klinische Empfehlung#***
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 Tage (Tag 14 bis 21)	40 mg am Tag 1, 10 mg am Tag 20	↑ 9,4-faches	In Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin notwendig ist, sollten 10 mg Atorvastatin täglich nicht überschritten werden. Klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.
Ciclosporin 5,2 mg/kg/Tag, stabile Dosis	10 mg einmal täglich für 28 Tage	↑ 8,7-faches	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 Tage	20 mg einmal täglich für 4 Tage	↑ 5,9-faches	Keine spezifische Empfehlung. Atorvalan comp. enthält 10 mg Atorvastatin.
Clarithromycin 500 mgBID, 9 Tage	80 mg einmal täglich für 8 Tage	↑ 4,4-faches	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID von Tag 5 bis 7, erhöht auf 400 mg BID am Tag 8), Tag 15 bis 18, 30 Minuten nach Atorvastatin-Gabe	40 mg einmal täglich für 4 Tage	↑ 3,9-faches	Keine spezifische Empfehlung. Atorvalan comp. enthält 10 mg Atorvastatin.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 Tage	10 mg einmal täglich für 4 Tage	↑ 3,3-faches	
Itraconazol 200 mg einmal täglich, 4 Tage	40 mg Einzeldosis	↑ 3,3-faches	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 Tage	10 mg einmal täglich für 4 Tage	↑ 2,5-faches	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 Tage	10 mg einmal täglich für 4 Tage	↑ 2,3-faches	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 Tage	10 mg einmal täglich für 28 Tage	↑ 1,7-faches^	Keine spezifische Empfehlung.
Grapefruitsaft* 240 ml einmal täglich	40 mg Einzeldosis	↑ 37%	Gleichzeitige Einnahme großer Mengen Grapefruitsaft und Atorvastatin wird nicht empfohlen.
Diltiazem 240 mg einmal täglich, 28 Tage	40 mg Einzeldosis	↑ 51%	Nach Beginn oder Dosisanpassung von Diltiazem wird entsprechende Überwachung dieser Patienten empfohlen.

Erythromycin 500 mg viermal täglich, 7 Tage	10 mg Einzeldosis	↑ 33%^	Entsprechende Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.
Amlodipin 10 mg, Einzeldosis	80 mg Einzeldosis	↑ 18%	Keine spezifische Empfehlung.
Cimetidin 300 mg viermal täglich, 2 Wochen	10 mg einmal täglich für 4 Wochen	↓ weniger als 1%^	Keine spezifische Empfehlung.
Antazid-Suspension mit Magnesium- und Aluminiumhydroxiden, 30 ml viermal täglich, 2 Wochen	10 mg einmal täglich für 4 Wochen	↓ 35%^	Keine spezifische Empfehlung.
Efavirenz 600 mg einmal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich für 4 Wochen	↓ 41%	Keine spezifische Empfehlung.
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 7 Tage (gleichzeitige Anwendung)	40 mg Einzeldosis	↑ 30%	Falls gemeinsame Anwendung unvermeidlich, gleichzeitige Gabe von Atorvastatin mit Rifampicin empfohlen bei klinischer Überwachung.
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 5 Tage (getrennte Dosen)	40 mg Einzeldosis	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 Tage	40 mg Einzeldosis	↑ 35%	Klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.
Fenofibrat 160 mg einmal täglich, 7 Tage	40 mg Einzeldosis	↑ 3%	Klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.
Boceprevir 800 mg TID, 7 Tage	40 mg Einzeldosis	↑ 2,3-faches	Niedrige Initialdosis und klinische Überwachung der Patienten wird empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung mit Boceprevir keine Tagesdosis von Atorvastatin über 20 mg.

& Daten mit Angabe der x-fachen Veränderung zeigen ein einfaches Verhältnis zwischen gemeinsamer Anwendung und Anwendung von Atorvastatin allein (d.h. 1-fach = keine Veränderung). Daten mit Angabe als %-Veränderung zeigen den prozentuellen Unterschied im Vergleich zu Atorvastatin alleine (d.h. 0% = keine Veränderung).

Klinische Signifikanz siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.

* Enthält einen oder mehrere Bestandteile, die CYP3A4 hemmen und die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen können, die durch CYP3A4 metabolisiert werden. Die Aufnahme von 240 ml Grapefruitsaft führte darüber hinaus zu einer um 20,4% verminderten AUC für den aktiven Orthohydroxy-Metaboliten. Große Mengen an Grapefruitsaft (mehr als 1,2 Liter täglich für 5 Tage) erhöhten die AUC von Atorvastatin um das 2,5-fache und die AUC der aktiven Bestandteile (Atorvastatin und Metaboliten).

^ Gesamte Atorvastatin-äquivalente Aktivität. Erhöhung ist angegeben mit „↑“, Verminderung mit „↓“
BID = zweimal täglich; TID = dreimal täglich

Tabelle 2: Wirkung von Atorvastatin auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln

Atorvastatin und Dosierungsschema	***Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel***		
	Arzneimittel/Dosis (mg)	***Veränderung der AUC&***	***Klinische Empfehlung***
80 mg einmal täglich für 10 Tage	Digoxin 0,25 mg einmal täglich, 20 Tage	↑ 15%	Patienten mit Digoxin sollten entsprechend überwacht werden.
40 mg einmal täglich für 22 Tage	Orales Kontrazeptivum, 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 Empfehlung.

& Daten mit Angabe als %-Veränderung zeigen prozentuellen Unterschied im Vergleich zu Atorvastatin alleine (d.h. 0% = keine Veränderung)

* Gleichzeitige Anwendung von Mehrfachdosen von Atorvastatin und Phenazon zeigte nur einen geringen oder keinen feststellbaren Effekt auf die Clearance von Phenazon.

Erhöhung ist angegeben mit „↑“, Verminderung mit „↓“

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Atorvalan comp. ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

Die Sicherheit bei schwangeren Frauen wurde nicht bestimmt. Es wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit Atorvastatin bei schwangeren Frauen durchgeführt. Seltene Berichte von kongenitalen Anomalien nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktasehemmern liegen vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Behandlung der Mutter mit Atorvastatin kann die fötalen Spiegel von Mevalonat, einem Vorläuferprodukt der Cholesterinbiosynthese, reduzieren. Atherosklerose ist ein chronischer Prozess. Normalerweise sollte ein Absetzen einer cholesterinsenkenden Therapie während der Schwangerschaft wenig Einfluss auf das Langzeitrisiko in Verbindung mit primärer Hypercholesterinämie haben.

Aus diesen Gründen darf Atorvalan comp. bei Frauen, die schwanger sind, versuchen, schwanger zu werden, oder vermuten, dass sie schwanger sind, nicht eingesetzt werden. Die Behandlung mit Atorvalan comp. muss für die Dauer der Schwangerschaft oder bis festgestellt wurde, dass die Frau nicht schwanger ist, unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Falls während der Behandlung eine Schwangerschaft festgestellt wird, muss Atorvalan comp. sofort abgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin oder Atorvastatin (und seine Metaboliten) in die Muttermilch übertreten. Bei Ratten sind die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten ähnlich jenen in der Muttermilch (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen dürfen Frauen, die Atorvalan comp. einnehmen, ihre Kinder nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

Atorvastatin ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Im Tiermodell hatte Atorvastatin keinen Effekt auf die weibliche oder männliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Bei einigen Patienten, die mit Calciumkanalblockern behandelt wurden, wurden reversible biochemische Veränderungen an den Spermienköpfen berichtet. Die klinischen Daten sind in Bezug auf die potenzielle Wirkung von Amlodipin auf die Fertilität unzureichend. In einer Studie an Ratten wurden Nebenwirkungen in Bezug auf die Fertilität männlicher Tiere beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Die Auswirkungen von Atorvastatin-Amlodipin auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurden nicht untersucht.

Der Bestandteil Atorvastatin in Atorvalan comp. hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

Wenn man jedoch die pharmakodynamischen Eigenschaften des in Atorvalan comp. enthaltenen Wirkstoffs Amlodipin berücksichtigt, muss mit einem möglichen Auftreten von Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit gerechnet werden. Dies ist beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Atorvastatin-Amlodipin wurde in doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien an 1.092 Patienten geprüft, die an Hypertonie und gleichzeitig an Dyslipidämie litten. In den klinischen Studien mit Atorvastatin-Amlodipin wurden keine Nebenwirkungen beobachtet, die speziell auf diese Kombination zurückzuführen gewesen wären. Die Nebenwirkungen gingen nicht über die vorher bereits unter Amlodipin und/oder Atorvastatin berichteten hinaus (bitte beachten Sie die nachfolgende Nebenwirkungstabelle).

In kontrollierten klinischen Studien war ein Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen oder veränderten Laborwerten lediglich bei 5,1% der mit Amlodipin und Atorvastatin behandelten Patienten notwendig, im Vergleich zu 4,0% in der Placebo-Gruppe.

Die nachfolgenden Nebenwirkungen sind, getrennt für Amlodipin und Atorvastatin, entsprechend den MedDRA-Organsystemen und nach ihrer Häufigkeit aufgelistet.

Sehr häufig:	≥ 1/10
häufig:	≥ 1/100 und < 1/10
gelegentlich:	≥ 1/1.000 und < 1/100
selten:	≥ 1/10.000 und < 1/1.000

sehr selten: < 1/10.000
nicht bekannt , (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Organsystem (MedDRA)	***Nebenwirkung***	***Häufigkeit***	
		Amlodipin	***Atorvastatin***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	-	häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukozytopenie	sehr selten	-
	Thrombozytopenie	sehr selten	selten
Erkrankungen des Immun-systems	Überempfindlichkeit	sehr selten	häufig
	Anaphylaxie	-	sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie*	sehr selten	häufig
	Gewichtszunahme	gelegentlich	gelegentlich
	Gewichtsabnahme	gelegentlich	-
	Hypoglykämie	-	sehr selten
	Anorexie	-	gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	gelegentlich	gelegentlich
	Stimmungsschwankungen (einschließlich Ängstlichkeit)	gelegentlich	-
	Alpträume	-	gelegentlich
	Depression	gelegentlich	nicht bekannt
	Verwirrtheit	selten	-
Erkrankungen des Nerven-systems	Schläfrigkeit	häufig	-
	Schwindel	häufig	gelegentlich
	Kopfschmerzen(vor allem zu Beginn der Behandlung)	häufig	häufig
	Tremor	gelegentlich	-
	Hypästhesien, Parästhesien	gelegentlich	gelegentlich
	Synkopen	gelegentlich	-
	erhöhter Muskeltonus	sehr selten	-
	periphere Neuropathie	sehr selten	selten
	Amnesie	-	gelegentlich
	Dysgeusie	gelegentlich	gelegentlich
	extrapyramidales Syndrom	nicht bekannt	-
Augenerkrankungen	verschwommenes Sehen	-	gelegentlich
	Sehstörungen (einschließlich Diplopie)	gelegentlich	selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	gelegentlich	gelegentlich
	Hörverlust	-	sehr selten
Herzerkrankungen	Palpitationen	häufig	-
	Angina pectoris	selten	-
	Myokardinfarkt	sehr selten	-
	Rhythmusstörungen (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardien und Vorhofflimmern)	sehr selten	-
Gefäßerkrankungen	Hautrötung mit Wärmegefühl	häufig	-
	Hypotonie	gelegentlich	-
	Vaskulitis	sehr selten	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	pharyngolaryngeale Schmerzen	-	häufig
	Epistaxis	-	häufig
	Dyspnoe	gelegentlich	-
	Rhinitis	gelegentlich	-
	Husten	sehr selten	-
	interstitielle Lungenkrankheit, vor allem bei Langzeittherapie	-	nicht bekannt
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Gingivahyperplasie	sehr selten	-
	Übelkeit	häufig	häufig
	Ober- und Unterbauchschmerzen	häufig	gelegentlich
	Erbrechen	gelegentlich	gelegentlich
	Dyspepsie	gelegentlich	häufig

	Verdauungsstörungen (einschließlich Durchfall und Verstopfung)	gelegentlich	-
	Mundtrockenheit	gelegentlich	-
	Geschmacksstörungen	gelegentlich	-
	Durchfall, Verstopfung, Blähungen	-	häufig
	Gastritis	sehr selten	-
	Pankreatitis	sehr selten	gelegentlich
	Aufstoßen	-	gelegentlich
Leber- und Gallen-erkrankungen	Hepatitis	sehr selten	gelegentlich
	Cholestase	-	selten
	Leberversagen	-	sehr selten
	Gelbsucht	sehr selten	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	bullöse Dermatitis einschließlich Erythema multiforme	sehr selten	selten
	Quincke-Ödem	sehr selten	sehr selten
	Erythema multiforme	sehr selten	-
	Alopezie	gelegentlich	gelegentlich
	Purpura	gelegentlich	-
	Hautverfärbung	gelegentlich	-
	Pruritus	gelegentlich	gelegentlich
	Hautausschlag	gelegentlich	gelegentlich
	Hyperhidrose	gelegentlich	-
	Exanthem	gelegentlich	-
	Urtikaria	sehr selten	gelegentlich
	Angioödem	sehr selten	selten
	exfoliative Dermatitis	sehr selten	-
	Lichtempfindlichkeit	sehr selten	-
	Stevens-Johnson- Syndrom	sehr selten	selten
	toxische epidermale Nekrolyse	-	selten
Skelettmuskulatur-, Binde-gewebs- und Knochen-erkrankungen	Gelenkschwellung (einschließlich Knöchelschwellung)	häufig	häufig
	Arthralgie, Myalgie (siehe Abschnitt 4.4)	gelegentlich	häufig
	Muskelkrämpfe, Muskelspasmen	gelegentlich	häufig
	Rückenschmerzen	gelegentlich	häufig
	Nackenschmerzen	-	gelegentlich
	Gliedmaßenschmerzen	-	häufig
	Muskelermüdung	-	gelegentlich
	Myositis (siehe Abschnitt 4.4)	-	selten
	Rhabdomyolyse, Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)	-	selten
	Tendinopathie, in seltenen Fällen mit Ruptur	-	selten
	immunvermittelte nekrotisierende Myopathie	-	nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Störungen beim Wasserlassen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz	gelegentlich	-
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Impotenz	gelegentlich	gelegentlich
	Gynäkomastie	gelegentlich	sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort	Ödeme	häufig	gelegentlich
	periphere Ödeme	-	gelegentlich
	Müdigkeit	häufig	gelegentlich
	Schmerzen im Brustkorb	gelegentlich	gelegentlich
	Asthenie	gelegentlich	gelegentlich
	Schmerzen	gelegentlich	-
	Unwohlsein	gelegentlich	gelegentlich
	Pyrexie	-	gelegentlich

Untersuchungen	erhöhte Leberenzymwerte, Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase (meist zusammen mit einer Cholestase)	sehr selten	häufig
	erhöhte Creatinphosphokinase (CK)-Konzentrationen (siehe Abschnitt 4.4)	-	häufig
	weiße Blutzellen im Harn	-	gelegentlich

* Diabetes mellitus wurde bei einigen Statinen berichtet: Die Häufigkeit hängt von verschiedenen Risikofaktoren (Nüchternglukose ≥ 5,6 mmol/l; BMI > 30 kg/m^2; erhöhte Triglyzeridwerte; Hypertonie in der Anamnese) ab.

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

Es gibt keine Informationen zu Überdosierungen mit Atorvastatin-Amlodipin beim Menschen.

Amlodipin

Für Amlodipin liegen nur begrenzte Erfahrungen mit beabsichtigter Überdosierung beim Menschen vor. Eine starke Überdosierung kann zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise Reflextachykardie führen. Es wurde über deutliche und wahrscheinlich anhaltende systemische Hypotonie bis zu und einschließlich Schock mit letalem Ausgang berichtet. Eine durch Überdosierung von Amlodipin verursachte Hypotonie bedingt in jedem Fall eine engmaschige Überwachung in einer kardiologischen Intensivstation. Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor hilfreich sein. Da Amlodipin stark proteingebunden ist, ist eine Dialyse wahrscheinlich nicht von Nutzen.

Atorvastatin

Eine spezielle Behandlung bei Überdosierung mit Atorvastatin ist nicht verfügbar. Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen und, 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: HMG-CoA-Reduktasehemmer, andere Kombinationen (Atorvastatin und Amlodipin)
ATC-Code: C10BX03
Atorvastatin-Amlodipin hat einen dualen Wirkmechanismus: Die Dihydropyridin-Calciumantagonisten-Wirkung (Calcium-Ionen-Antagonist oder Blocker der langsamen Calciumkanäle) von Amlodipin und die HMG-CoA-Reduktase-Hemmung durch Atorvastatin. Die Amlodipin-Komponente von Atorvalan comp. hemmt den transmembranen Einstrom von Calciumionen in die glatten Gefäßmuskelzellen und die Herzmuskelzellen. Die Atorvastatin- Komponente von Atorvalan comp. ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA- Reduktase. Dieses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbestimmend die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym-A zu Mevalonat, dem Vorläufer von Sterolen einschließlich des Cholesterins.
Es wurde beobachtet, dass das in der Kombination mit Atorvastatin enthaltene Amlodipin die gleiche Wirkung auf den systolischen Blutdruck hat wie Amlodipin alleine.
Ebenso verhält es sich mit der Wirksamkeit von Atorvastatin in Kombination mit Amlodipin, im Vergleich zu Atorvastatin alleine, auf das LDL-C.
Die Studie ***„Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial“ (ASCOT)*** ist eine randomisierte Studie mit 2 x 2 faktoriellem Design, bei der zwei antihypertensive Therapien bei insgesamt Patienten (blutdrucksenkender Studienarm – ASCOT-BPLA) sowie die Auswirkung einer zusätzlichen Behandlung mit Atorvastatin 10 mg im Vergleich zu Placebo auf koronare Ereignisse mit letalem oder nicht-letalem Ausgang bei 10.305 Patienten (Lipidsenker-Arm – ASCOT-LLA) verglichen wurden:

Die Auswirkung von Atorvastatin auf koronare Ereignisse mit letalem und nicht-letalem Ausgang wurde in einer randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie (ASCOT-LLA) bei 10.305 Hypertonie-Patienten im Alter von 40 bis 79 Jahren untersucht. Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen in der Vorgeschichte oder einer Behandlung wegen Angina pectoris wurden ausgeschlossen; das Gesamtcholesterin betrug ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Alle Patienten wiesen mindestens drei der folgenden, vorab festgelegten kardiovaskulären Risikofaktoren auf: Männliches Geschlecht, Alter ≥ 55 Jahre, Rauchen, Diabetes, frühzeitige koronare Herzkrankheit bei einem Verwandten ersten Grades, Quotient Gesamt-Cholesterin zu HDL-Cholesterin ≥ 6, periphere arterielle Gefäßerkrankung, linksventrikuläre Hypertrophie, zerebrovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte, spezifische EKG-Veränderungen, Proteinurie/Albuminurie.
Die Patienten wurden einer antihypertensiven Behandlung auf Basis von Amlodipin (5 bis 10 mg) oder Atenolol (50 bis 100 mg) unterzogen.
Zur Erreichung weiterer Blutdruckzielwerte (<140/90 mmHg für nicht-diabetische Patienten, <130/80 mmHg für Diabetiker) konnte bei der Gruppe mit Amlodipin zusätzlich Perindopril (4 bis 8 mg) und bei der Gruppe mit Atenolol zusätzlich Bendroflumethiazid-Kalium (1,25 bis 2,5 mg) verabreicht werden. Die Third-Line-Therapie in beiden Therapiearmen war Doxazosin GITS (4 bis 8 mg). Die Atorvastatin-Gruppe umfasste 5.168 Patienten (2.584 Patienten erhielten Amlodipin und 2.584 Patienten Atenolol) und die Placebo-Gruppe 5.137 Patienten (2.554 Patienten erhielten Amlodipin und 2.583 Patienten Atenolol).
Die Kombination von Amlodipin mit Atorvastatin führte zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für den kombinierten Endpunkt mit letaler koronarer Herzkrankheit (KHK) und nicht- letalem Myokardinfarkt um

- 53% (95% Konfidenzintervall 31% bis 68%, p < 0,0001) im Vergleich zu Amlodipin + Placebo
- 39% (95% Konfidenzintervall 8% bis 59%, p < 0,016) im Vergleich zu Atenolol + Atorvastatin

Der Blutdruck wurde mit beiden Therapien signifikant gesenkt, wobei die Blutdrucksenkung mit der Therapie auf Basis von Amlodipin plus Atorvastatin signifikant stärker war als mit der Therapie auf Basis von Atenolol plus Atorvastatin (-26,5/-15,6 mmHg versus -24,7/-13,6 mmHg). Die p-Werte für die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen betrugen 0,0036 (für den systolischen Blutdruck) und <0,0001 (für den diastolischen Blutdruck).

Studie „The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT)

Zum Vergleich der Wirksamkeit von Amlodipin oder Lisinopril gegenüber Chlorthalidon als First-Line-Therapie bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie wurde unter der Bezeichnung „The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) eine randomisierte Doppelblindstudie durchgeführt.
Insgesamt wurden hierbei 33.357 Hypertoniker im Alter von mindestens 55 Jahren randomisiert und im Durchschnitt 4,9 Jahre beobachtet. Die Patienten hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit einschließlich Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese (mehr als 6 Monate vor Aufnahme in die Studie) oder andere nachgewiesene Herz-Kreislauf-Erkrankungen (insgesamt 51,5%), Typ-II-Diabetes (36,1%), HDL-C-Wert unter 35 mg/dl (11,6%), eine durch Elektrokardiogramm oder Echokardiographie bestätigte linksventrikuläre Hypertrophie (20,9%) oder aktuelles Rauchen (21,9%).
Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Tod durch koronare Herzkrankheit und nicht tödlichem Myokardinfarkt. Der primäre kombinierte Endpunkt trat bei 11,3% der Patienten in der Amlodipin- und 11,5% der Patienten in der Chlorthalidon-Gruppe auf (RR von 0,98; 95% KI 0,90 bis 1,07, p = 0,65).

Unter den sekundären Endpunkten

- betrug die Gesamtmortalität 17,3% in der Chlorthalidon-Gruppe und 16,8% in der Amlodipin-Gruppe (Amlodipin vs. Chlorthalidon: RR 0,96; 95% KI 0,89 bis 1,02, p = 0,20).
- war die Inzidenz für eine Herzinsuffizienz (Bestandteil eines kombinierten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe signifikant höher als in der Chlorthalidon-Gruppe (10,2% vs. 7,7%; RR 1,38; 95% KI 1,25 bis 1,52, p < 0,001).

Bezogen auf den primären Endpunkt zeigte die Studie keine Überlegenheit eines der Präparate. Eine a posteriori durchgeführte Analyse der Ergebnisse zeigte, dass Amlodipin den primären Endpunkt Tod durch koronare Herzkrankheit und nicht tödlicher Myokardinfarkt sowie Mortalität jeglicher Ursache als sekundären Endpunkt ähnlich ausgeprägt verringerte wie Chlorthalidon.
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 bis 92 Jahren (Durchschnittsalter 63 Jahre) und wiesen einen durchschnittlichen LDL-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 bis 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 bis 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 bis 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 bis 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 hämorrhagischem 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Daten zu Atorvastatin-Amlodipin

Nach oraler Gabe kommt es zu zwei unterschiedlichen Spitzenwerten im Plasma. Der erste, innerhalb von 1 bis 2 Stunden nach Verabreichung, ist auf das Atorvastatin zurückzuführen, der zweite, nach 6 bis 12 Stunden, auf Amlodipin. Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption (Bioverfügbarkeit) von Amlodipin und Atorvastatin als Kombination unterscheiden sich nicht signifikant von der Bioverfügbarkeit der beiden Substanzen, wenn sie gemeinsam als Amlodipin- und Atorvastatin-Tabletten verabreicht werden.
Die Bioverfügbarkeit des Amlodipin aus der Kombination wird durch Nahrung nicht beeinflusst. Obwohl Nahrung die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Atorvastatin aus der Kombination um ca. 32% bzw. 11% verringert und es bei Atorvastatin alleine auf der Basis von C_{max} und AUC zu einer ähnlichen Verringerung der Plasmakonzentration nach Nahrungsaufnahme kommt, wird die Wirksamkeit auf LDL-C nicht abgeschwächt (siehe unten).

Daten zu Amlodipin

Resorption

Nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen von Amlodipin alleine werden Plasma-Spitzenkonzentrationen nach 6 bis 12 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit wird mit 64 bis 80% veranschlagt. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrung nicht beeinflusst.

Verteilung

In vitro-Studien mit Amlodipin haben gezeigt, dass bei Hypertonikern ca. 97,5% des zirkulierenden Wirkstoffs an Plasmaproteine gebunden werden.

Biotransformation

Amlodipin wird in der Leber weitgehend (zu ca. 90%) zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt.

Elimination

Die Plasmaelimination von Amlodipin verläuft biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von 30 bis 50 Stunden. Steady-State-Konzentrationen werden nach 7- bis 8-tägiger Anwendung erreicht. Im Urin werden 10% unverändertes Amlodipin sowie 60% der Metaboliten ausgeschieden.
Daten zu Atorvastatin

Resorption

Atorvastatin wird rasch resorbiert; maximale Plasmaspiegel werden nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Das Ausmaß der Resorption steigt proportional mit der Wirkstoffdosis an. Die absolute Bioverfügbarkeit der Ausgangssubstanz 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. Obwohl Nahrung auf der Basis von C_{max} und AUC die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption um ca. 25% bzw. 9% verringert, ist die LDL-C-Reduktion ähnlich, unabhängig davon, ob Atorvastatin mit oder ohne Nahrung eingenommen wird. Im Vergleich zu einer Einnahme am Morgen sind die Atorvastatin-Plasmaspiegel bei Einnahme am Abend erniedrigt (um ca. 30% bezogen auf C_{max} und AUC). Die Verminderung des LDL-C bleibt jedoch unverändert, unabhängig von der Tageszeit der Einnahme.

Verteilung

Das durchschnittliche Verteilungsvolumen von Atorvastatin beträgt ca. 381 Liter.
Atorvastatin wird zu über 95% an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Atorvastatin wird weitgehend zu ortho- und parahydroxylierten Derivaten und verschiedenen Beta-Oxidationsprodukten 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 und seine Metaboliten werden nach hepatischer und/oder extrahepatischer Umwandlung hauptsächlich über die Galle eliminiert. Jedoch scheint der Wirkstoff keinem signifikanten enterohepatischen Kreislauf zu unterliegen. Die mittlere Plasmaeliminationshalbwertszeit von Atorvastatin beträgt beim Menschen annähernd 14 Stunden. Die Halbwertszeit für die HMG-CoA-Reduktase-Hemmaktivität beträgt jedoch wegen der aktiven Metaboliten annähernd 20 bis 30 Stunden. Nach oraler Gabe werden weniger als 2% einer Atorvastatin-Dosis im Urin wiedergefunden.

Daten zu Amlodipin und Atorvastatin in speziellen Patientengruppen

Ältere Menschen

Die Zeit bis zum Erreichen maximaler Amlodipin-Plasmakonzentrationen ist bei älteren und jüngeren Patienten ähnlich. Bei älteren Patienten neigt die Amlodipin-Clearance dazu, sich zu verringern, was zu einem Anstieg des AUC-Wertes und einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit führt. Veränderungen von AUC und Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprachen denen, die für Patienten der jeweiligen Altersstufe zu erwarten waren.
Der Plasmaspiegel von Atorvastatin ist bei gesunden älteren Menschen (ab 65 Jahre) höher als bei jungen Erwachsenen (C_{max} um ca. 40% und AUC um 30%). Klinische Ergebnisse lassen vermuten, dass bei älteren Menschen das Ausmaß der LDL-Senkung, unabhängig von der Atorvastatin-Dosis, ausgeprägter ist als bei jüngeren Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder

Pharmakokinetische Daten bei Kindern liegen nicht vor.

Geschlecht

Die Konzentrationen von Atorvastatin 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

Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht signifikant beeinflusst. Amlodipin ist nicht dialysierbar. Daher können Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die übliche Initialdosis von Amlodipin erhalten.
In klinischen Studien mit Atorvastatin hatte eine Erkrankung der Nieren keinen Einfluss auf die Plasmaspiegel von Atorvastatin oder seine Wirkungen auf die Lipide. Daher ist eine Anpassung der Atorvastatin-Dosis bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht notwendig.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist die Clearance von Amlodipin verringert, wodurch sich die AUC um ca. 40 bis 60% erhöht.
Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Störung der Leberfunktion ist das therapeutische Ansprechen auf Atorvastatin unbeeinflusst, die Wirkstoffexposition ist jedoch deutlich erhöht. Bei Patienten mit einer durch Alkohol bedingten, chronischen Lebererkrankung (Child-Pugh B) sind die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin deutlich erhöht (C_{max} annähernd 16-fach und AUC etwa 11-fach).

SLCO1B1-Polymorphismus

An der hepatischen Aufnahme aller HMG-CoA-Reduktasehemmer, einschließlich Atorvastatin, ist der OATP1B1-Transporter beteiligt. Bei Patienten mit SLCO1B1-Polymorphismus besteht ein Risiko für eine vermehrte Exposition mit Atorvastatin, die zu einem erhöhten Risiko von Rhabdomyolyse führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Ein Polymorphismus des Gens, das OATP1B1(SLCO1B1 c.521CC)

kodiert, ist mit einer um das 2,4-fache erhöhten Exposition mit Atorvastatin (AUC) verbunden als bei Personen ohne diese Genotyp-Variante (c.521TT). Eine genetisch beeinträchtigte Aufnahme von Atorvastatin ist bei diesen Patienten ebenfalls möglich. Die möglichen Konsequenzen für die Wirksamkeit sind nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Studien wurden mit der fixen Kombination aus Amlodipin und Atorvastatin nicht durchgeführt.

Präklinische Daten zu Amlodipin, basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und dem kanzerogenen Potenzial, ließen keine spezielle Gefahr für Menschen erkennen. In Studien mit Amlodipin bezüglich der Reproduktionstoxizität wurde bei Ratten eine verlängerte Dauer des Geburtsvorganges sowie eine höhere perinatale Mortalität beobachtet.

Atorvastatin war bei Ratten weder genotoxisch (in vitro und in vivo) noch kanzerogen. In einer 2-Jahresstudie an Mäusen erhöhte sich die Inzidenz von hepatozellulären Adenomen bei männlichen Versuchstieren und von hepatozellulären Karzinomen bei weiblichen Versuchstieren in der Gruppe, die mit maximaler Dosis behandelt wurde, wobei die systemische Exposition bezogen auf $AUC_{(0 \text{ bis } 24)}$ um das 6- bis 11-fache höher als die höchste Dosis beim Menschen war. Tierstudien zeigen, dass HGM-CoA-Reduktasehemmer die Entwicklung von Embryonen oder Föten beeinflussen könnten. Die Entwicklung der Nachkommen der Ratten war verzögert, und die postnatale Überlebensrate während der Behandlung der Muttertiere mit Atorvastatin-Dosen über 20 mg/kg/Tag (klinische systemische Exposition) war reduziert. Die Konzentration von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten in Rattenmilch war ungefähr gleich hoch wie im Plasma der Muttertiere. Atorvastatin hatte in Dosen bis zu 175 bzw. 225 mg/kg/Tag keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher und weiblicher Tiere und war nicht teratogen.

Reproduktionstoxizität

Reproduktionsstudien an Ratten und Mäusen zeigten bei Amlodipin-Dosen, die auf mg/kg- Basis um etwa das 50-fache höher waren als die höchste empfohlene Humandosis, verspätete Geburtstermine, verlängerte Geburtsdauer und vermindertes Überleben der Jungtiere.

Auswirkungen auf die Fertilität

Es zeigte sich keine Wirkung auf die Fertilität von Ratten, die Amlodipin (Männchen 64 Tage lang und Weibchen 14 Tage lang vor der Paarung) in Dosen von bis zu 10 mg/kg/Tag (auf mg/kg-Basis das 8-fache* der höchsten empfohlenen Humandosis) erhielten. In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten 30 Tage lang Amlodipinbesilat in einer Dosis erhielten, die auf mg/kg-Basis etwa der Humandosis entsprach, wurde eine Reduzierung von follikelstimulierendem Hormon und Testosteron im Plasma sowie eine Reduzierung der Spermadichte und der Anzahl reifer Spermatiden und Sertoli-Zellen festgestellt.

Karzinogenese und Mutagenese

Ratten und Mäuse, die zwei Jahre lang mit der Nahrung Amlodipin in Konzentrationen erhielten, die einer täglichen Dosis von 0,5, 1,25 oder 2,5 mg/kg/Tag entsprach, zeigten keine Hinweise auf Kanzerogenität. Die Höchstdosis (auf mg/m^2-Basis bei Mäusen entsprechend der höchsten klinischen Dosis von 10 mg und bei Ratten das 2-fache dieser Dosis) lag bei Mäusen nahe der maximal vertragenen Dosis, nicht jedoch bei Ratten.

Mutagenitätsstudien zeigten weder hinsichtlich der Gene noch hinsichtlich der Chromosomen arzneimittelbedingte Wirkungen.

* Basierend auf einem Patientengewicht von 50 kg

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Atorvalan comp. 10 mg/5 mg-Filmtabletten

Tablettenkern:

Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose-Natrium
Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke
Calciumcarbonat
Polysorbat 80
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Polyethylenglycol

Talkum
Atorvalan comp. 10 mg/10 mg-Filmtabletten
Tablettenkern:
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose-Natrium
Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke
Calciumcarbonat
Polysorbat 80
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Tablettenüberzug:
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Polyethylenglycol
Talkum
Indigokarmin-Aluminiumlack

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 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 und 200 Filmtabletten.
HDPE-Tablettenbehältnisse mit LDPE-Deckel und Trocknungsmittel mit 30 und 90 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. Zulassungsnummer
136034

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
24. Februar 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.