Pravastatin 1A Pharma 30 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 30 mg Pravastatin-Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Pravastatin 1A Pharma 20 mg-Tabletten
Eine gelbe, längliche, bikonvexe Tablette mit seitlicher Bruchkerbe, Prägung P 20.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Pravastatin 1A Pharma 30 mg-Tabletten
Eine gelbe, längliche, bikonvexe Tablette mit seitlicher Bruchkerbe, Prägung P 30.
Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Pravastatin 1A Pharma 40 mg-Tabletten
Eine gelbe, längliche, bikonvexe Tablette mit seitlicher Bruchkerbe, Prägung P 40.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie
Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z.B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist.

Primäre Prävention
Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zusätzlich zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie und mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1).

Sekundäre Prävention
Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1).

Post-Transplantation
Verringerung einer Post-Transplantations-Hyperlipidämie bei Patienten, die nach Organtransplantation eine immunsuppressive Therapie erhalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor der erstmaligen Verabreichung von Pravastatin sollen sekundäre Ursachen für eine Hypercholesterinämie ausgeschlossen und die Patienten auf eine lipidsenkende Standard-Diät gesetzt werden, die während des gesamten Behandlungszeitraumes fortgesetzt werden soll.
Pravastatin 1A Pharma wird einmal täglich, vorzugsweise abends, mit oder ohne Nahrung eingenommen.
Hypercholesterinämie: Die empfohlene Dosis beträgt 10 - 40 mg Pravastatin-Natrium einmal täglich. Das therapeutische Ansprechen setzt innerhalb einer Woche ein und die volle Wirkung entfaltet sich innerhalb von vier Wochen. Deshalb sollen die Lipidwerte periodisch bestimmt und die Dosierung entsprechend angepasst werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 40 mg Pravastatin-Natrium.
Kardiovaskuläre Prävention: In allen präventiven Morbiditäts- und Mortalitätsstudien betrug die einzig untersuchte Anfangs- und Erhaltungsdosis 40 mg pro Tag.
Dosierung nach einer Transplantation: Nach einer Organtransplantation wird für Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, eine Anfangsdosis von 20 mg Pravastatin-Natrium täglich empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). In Abhängigkeit vom Ansprechen der Lipidparameter kann die Dosierung unter engmaschiger medizinischer Kontrolle bis auf 40 mg Pravastatin-Natrium angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Pädiatrische Patienten
Kinder und Jugendliche (8 - 18 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie
Die empfohlene Dosierung beträgt im Alter von 8 - 13 Jahren 1mal täglich 10 - 20 mg, da Dosierungen über 20 mg in dieser Altersgruppe nicht überprüft wurden.
Im Alter von 14 - 18 Jahren beträgt die Dosierung täglich 10 - 40 mg (für Kinder und jugendliche Frauen im gebärfähigen Alter siehe Abschnitt 4.6; für Ergebnisse der Studien siehe Abschnitt 5.1).
Es liegen keine klinischen Daten für Kinder unter 8 Jahren vor.
Ältere Patienten: Bei dieser Patientengruppe ist keine Dosisanpassung notwendig, es sei denn, es liegen prädisponierende Risikofaktoren vor (siehe Abschnitt 4.4).
Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen: Eine Anfangsdosis von 10 mg Pravastatin-Natrium pro Tag wird für Patienten mit einer mäßigen oder schweren Einschränkung der Nierenfunktion oder einer signifikanten Einschränkung der Leberfunktion empfohlen. Die Dosierung sollte entsprechend dem Ansprechen der Lipidparameter und unter medizinischer Kontrolle angepasst werden.

Begleitmedikation: Die lipidsenkende Wirkung von Pravastatin-Natrium auf das Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin (LDL-C) wird verstärkt durch Kombination mit Gallensäure-bindenden Anionenaustauscherharzen (z. B. Colestyramin, Colestipol). Pravastatin 1A Pharma soll entweder eine Stunde vor oder mindestens vier Stunden nach dem Anionenaustauscherharz verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die Ciclosporin allein oder in Kombination mit weiteren immunsuppressiven Arzneimitteln einnehmen, sollen die Behandlung mit einmal täglich 20 mg Pravastatin-Natrium beginnen und eine Dosissteigerung bis auf 40 mg Pravastatin-Natrium solle unter Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Akute Lebererkrankung einschließlich nicht abgeklärter, persistierender Erhöhungen der Transaminasespiegel über das 3-fache des oberen Normwertes (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pravastatin wurde bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie nicht untersucht. Eine Therapie ist nicht indiziert, wenn die Hypercholesterinämie aufgrund erhöhter HDL-Cholesterinwerte besteht.
Die Kombination von Pravastatin mit Fibraten wird – wie auch bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren – nicht empfohlen.
Pravastatin darf nicht gleichzeitig mit systemischen Formulierungen der Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung einer Fusidinsäure-Behandlung eingenommen werden. Wird eine systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als essentiell erachtet, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, welche Fusidinsäure und Statine in Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sind darüber zu informieren, sich umgehend an einen Arzt zu wenden wenn sie Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.
Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure fortgesetzt werden. Falls in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig ist, wie z. B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von Pravastatin mit Fusidinsäure nur im Einzelfall unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Pädiatrische Patienten

Bei Kindern vor Beginn der Pubertät sollten Nutzen und Risiko der Behandlung sorgfältig von Ärzten vor Beginn der Behandlung abgewogen werden.

Leberfunktionsstörungen: Wie auch bei anderen lipidsenkenden Substanzen wurde ein moderater Anstieg der Transaminasespiegel beobachtet. In den meisten Fällen gingen die Transaminase-Werte wieder auf ihren Ausgangswert zurück, ohne dass die Behandlung unterbrochen werden musste. Patienten, die erhöhte Transaminasespiegel entwickeln, sollen besonders beobachtet werden. Die Therapie soll unterbrochen werden, wenn die Alaninaminotransferase (ALT)- und Aspartataminotransferase (AST)-Werte dauerhaft das Dreifache der Normwertobergrenze übersteigen.
Pravastatin soll bei Patienten mit anamnestisch bekannter Lebererkrankung oder hohem Alkoholkonsum nur mit Vorsicht angewendet werden.

Muskelerkrankungen: Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen) wurde Pravastatin mit dem Auftreten von Myalgie, Myopathie und sehr selten Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht. Eine Myopathie muss bei jedem mit Statinen behandelten Patienten mit ungeklärten muskulären Symptomen wie Schmerzen oder Verspannungen, Muskelschwäche oder Muskelkrämpfen in Erwägung gezogen werden. In diesen Fällen sollen die Creatinkinasespiegel (CK) gemessen werden (siehe unten). Die Statin-Therapie soll zeitweilig unterbrochen werden, wenn die CK-Spiegel über dem Fünffachen des oberen Normwertes liegen oder wenn ernste klinische Symptome auftreten. Sehr selten (in etwa einem Fall pro 100.000 Patientenjahren) tritt eine Rhabdomyolyse – mit oder ohne sekundärer Niereninsuffizienz – auf. Rhabdomyolyse ist eine akute, potenziell tödliche Skelettmuskelschädigung, die zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten kann, durch massive Muskelzerstörung in Verbindung mit einem deutlichen Anstieg des CK-Spiegels (meist über dem 30 oder 40-fachen des oberen Normwertes) charakterisiert ist und zu einer Myoglobinurie führt.
Das Risiko für das Auftreten einer Myopathie unter Statinen scheint von der Exposition abhängig zu sein. Es kann daher zwischen den verschiedenen Wirkstoffen (aufgrund von Unterschieden in Lipophilie und den pharmakokinetischen Eigenschaften) variieren, einschließlich ihrer Dosierung und ihres Potentials für Arzneimittelwechselwirkungen. Obwohl es für die Verschreibung eines Statins keine muskuläre Kontraindikation gibt, können bestimmte prädisponierende Faktoren das Risiko muskulärer Toxizität erhöhen und rechtfertigen deshalb eine sorgfältige Nutzen/Risiko-Bewertung und besondere klinische Überwachung. Bei diesen Patienten ist die Messung der CK-Werte vor dem Therapiebeginn mit Statinen angezeigt (siehe unten).
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-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen.

Das Risiko und der Schweregrad von Muskelerkrankungen unter Statin-Therapie steigt bei gemeinsamer Verabreichung mit wechselwirkenden Arzneimitteln. Die Anwendung von Fibraten allein ist gelegentlich mit dem Auftreten einer Myopathie verbunden. Die gleichzeitige Verwendung eines Statins mit Fibraten soll im Allgemeinen vermieden werden. Die gemeinsame Verabreichung von Statinen und Nikotinsäure soll mit Vorsicht durchgeführt werden. Verstärktes Auftreten von Myopathien wurde auch bei Patienten beschrieben, die andere Statine in Kombination mit Inhibitoren des Cytochrom P450-Stoffwechsels einnahmen. Dies kann aus pharmakokinetischen Wechselwirkungen resultieren, die für Pravastatin nicht dokumentiert sind (siehe Abschnitt 4.5). Muskuläre Symptome im Zusammenhang mit einer Statin-Therapie gehen normalerweise zurück, wenn die Statin-Therapie unterbrochen wird.

Messung und Interpretation der CK-Werte:

Eine routinemäßige Überwachung der CK oder anderer Muskelenzymspiegel wird bei asymptomatischen Patienten unter Statin-Therapie nicht empfohlen. Die Messung des CK-Spiegels wird jedoch bei Patienten mit besonderen prädisponierenden Faktoren vor Beginn einer Statin-Therapie und bei Patienten, die muskuläre Symptome unter Statin-Therapie entwickeln (siehe unten), empfohlen. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant erhöht sind (mehr als das 5-fache des oberen Normwertes [= upper limit of normal = ULN]), sollen die CK-Werte ungefähr 5 bis 7 Tage später noch einmal gemessen werden, um die Ergebnisse zu bestätigen. Die Interpretation der gemessenen CK-Spiegel soll im Kontext anderer potenzieller Faktoren, die vorübergehende Muskelschäden verursachen können, wie anstrengende körperliche Betätigung oder Muskeltrauma, erfolgen.

Vor Behandlungsbeginn: Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren wie Niereninsuffizienz, Schilddrüsenunterfunktion, anamnestisch bekannter muskulärer Toxizität mit einem Statin oder Fibrat, erblicher Muskelerkrankung (beim Patienten oder in der Familienanamnese) oder Alkoholmissbrauch soll man Vorsicht walten lassen. In diesen Fällen sollen die CK-Spiegel vor Therapiebeginn gemessen werden. Eine Messung der CK-Spiegel vor Therapiebeginn soll auch bei Personen über 70 Jahren, besonders in Gegenwart anderer prädisponierender Faktoren in dieser Patientengruppe, in Betracht gezogen werden. Wenn die CK-Spiegel signifikant erhöht sind (>5x ULN), soll die Behandlung nicht begonnen werden, und die Ergebnisse sollen nach 5-7 Tagen überprüft werden. Die Ausgangswerte der CK-Spiegel können auch im Fall eines späteren Anstiegs während der Statin-Therapie als Referenzwerte nützlich sein.

Während der Behandlung: Die Patienten sollen angewiesen werden, umgehend alle Muskelschmerzen, -spannungen, -schwächen oder -krämpfe unbekannter Ursache zu berichten. In diesen Fällen sollen die CK-Spiegel gemessen werden. Wenn ein signifikant erhöhter (>5x ULN) CK-Spiegel festgestellt wird, muss die Statin-Therapie unterbrochen werden. Eine Therapieunterbrechung soll auch in Betracht gezogen werden, wenn die muskulären Symptome schwerwiegend sind und tägliches Unbehagen verursachen, selbst wenn der Anstieg des CK-Wertes ≤5x ULN bleibt. Wenn die Symptome nachlassen und die CK-Spiegel zum Normalwert zurückkehren, kann die Wiederaufnahme der Statin-Therapie mit der niedrigsten Dosierung und unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden. Wenn bei einem solchen Patienten eine erbliche Muskelkrankheit vermutet wird, wird die Wiederaufnahme der Statin-Therapie nicht empfohlen.

Interstitielle Lungenerkrankung: Ausnahmefälle von interstitieller Lungenerkrankung wurden in Zusammenhang mit einigen Statinen, vor allem bei Langzeittherapie, berichtet. (siehe auch Abschnitt 4.8.). Folgende Symptome können auf eine interstitielle Lungenerkrankung hinweisen: Dyspnoe, nichtproduktiver 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, 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/m^2, erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sind entsprechend der nationalen Richtlinien sowohl klinisch als auch biochemisch zu überwachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fibrate: Die Anwendung von Fibraten allein ist gelegentlich mit dem Auftreten einer Myopathie verbunden. Ein erhöhtes Risiko für Muskel-bezogene unerwünschte Ereignisse, einschließlich Rhabdomyolyse wurde berichtet, wenn Fibrate zusammen mit anderen Statinen verabreicht wurden. Da solche unerwünschten Ereignisse mit Pravastatin nicht ausgeschlossen werden können, soll die kombinierte Anwendung von Pravastatin und Fibraten (z.B. Gemfibrozil, Fenofibrat) im Allgemeinen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn diese Kombination als notwendig erachtet wird, muss bei diesen Patienten eine sorgfältige klinische Überwachung und Kontrolle der CK-Spiegel erfolgen.

Colestyramin / Colestipol: Bei gleichzeitiger Verabreichung war die Bioverfügbarkeit von Pravastatin um ungefähr 40 bis 50% verringert. Es gab keine klinisch signifikante Verringerung der Bioverfügbarkeit oder der therapeutischen Wirksamkeit, wenn Pravastatin eine Stunde vor oder vier Stunden nach Colestyramin oder eine Stunde vor Colestipol verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Fusidinsäure:
Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Fusidinsäure mit Statinen, einschließlich Simvastatin, erhöht sein. Die gleichzeitige Gabe dieser Kombination kann zu erhöhten Plasmaspiegel beider Substanzen führen. Der dieser Wechselwirkung zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beiderseits begründet) ist derzeit noch nicht bekannt. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, die diese Kombination erhielten.
Sofern die Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, ist die Therapie mit Pravastatin während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4)
Ciclosporin: Die gleichzeitige Verabreichung von Pravastatin und Ciclosporin führt zu einem ungefähr 4-fachen Anstieg der systemischen Verfügbarkeit von Pravastatin. Bei einigen Patienten kann der Anstieg der Verfügbarkeit jedoch höher sein. Die klinische und biochemische Überwachung von Patienten, die diese Kombination erhalten, wird daher empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).
Vitamin K-Antagonisten:
Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, kann die Einleitung der Behandlung oder eine Dosiserhöhung von Pravastatin bei Patienten, die gleichzeitig mit Vitamin K-Antagonisten behandelt werden (z. B. Warfarin oder andere Kumaringerinnungshemmer), zu einer Erhöhung der „International Normalised Ratio“ (INR) führen. Das Absetzen der Behandlung oder eine Dosisreduktion von Pravastatin kann zu einer Verringerung der INR führen. In solchen Fällen ist eine entsprechende Überwachung der INR notwendig.
Durch Cytochrom P450 verstoffwechselte Arzneimittel: Pravastatin wird nicht in klinisch relevantem Ausmaß durch das Cytochrom P450 System verstoffwechselt. Daher können Stoffe, die durch das Cytochrom P450 System verstoffwechselt werden oder die Inhibitoren von Cytochrom P450 sind, im Gegensatz zu anderen Statinen mit Pravastatin gleichzeitig verabreicht werden, ohne signifikante Veränderungen im Plasmaspiegel von Pravastatin zu verursachen. Das Fehlen einer signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkung mit Pravastatin wurde speziell für einige Arzneimittel nachgewiesen, besonders für Substrate/Hemmer von CYP3A4, z.B. Diltiazem, Verapamil, Itraconazol, Ketoconazol, Proteaseinhibitoren, Grapefruitsaft, und CYP2C9 Hemmer (z.B. Fluconazol).
In einer von zwei Interaktionsstudien mit Pravastatin und Erythromycin wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der AUC (70%) und der C_{max} (121%) von Pravastatin beobachtet. In einer ähnlichen Studie mit Clarithromycin wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der AUC (110%) und der C_{max} (127%) beobachtet. Obwohl diese Veränderungen geringfügig waren, soll Pravastatin zusammen mit Erythromycin oder Clarithromycin mit Vorsicht verabreicht werden.
Andere Arzneimittel: In Interaktionsstudien wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Bioverfügbarkeit beobachtet, wenn Pravastatin zusammen mit Acetylsalicylsäure, Antacida (Verabreichung eine Stunde vor Pravastatin), Nikotinsäure oder Probucol verabreicht wurde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft: Pravastatin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert und soll Frauen im gebärfähigen Alter nur verabreicht werden, wenn eine Empfängnis unwahrscheinlich ist und wenn die Patientin über die möglichen Risiken informiert wurde. Besondere Vorsicht ist bei Mädchen im gebärfähigen Alter erforderlich, um sicherzustellen, dass sie die potenziellen Gefahren verstehen, die mit einer Pravastatin-Therapie während einer Schwangerschaft verbunden sind. Wenn eine Patientin plant schwanger zu werden oder schwanger wird, muss umgehend der Arzt informiert werden und Pravastatin soll wegen des potenziellen Risikos für den Fötus abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).
Stillzeit: Pravastatin wird beim Menschen in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden, deshalb ist Pravastatin wahrend der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Fertilität: Es sind keine klinischen Daten verfügbar. In tierexperimentellen Untersuchungen wurden bei Expositionen weit im Übermaß zu der maximalen humantherapeutischen Exposition Auswirkungen auf die männliche Fertilität beobachtet. Die Bedeutung für die klinische Anwendung ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Pravastatin hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen: Beim Lenken eines Fahrzeuges oder Bedienen von Maschinen soll jedoch berücksichtigt werden, dass während der Behandlung Schwindel und Sehstörungen auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen
Die Nebenwirkungen sind nach ihrer Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet:
sehr häufig (≥ 1/10)
häufig (≥ 1/100, < 1/10)
gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
sehr selten (< 1/10.000)
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmenden Schweregrad geordnet.

***Klinische Studien*:** Pravastatin wurde in einer Dosierung von 40 mg in sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit über 21.000 Patienten untersucht, die mit Pravastatin (n= 10.764) oder Placebo (n= 10.719) behandelt wurden. Dies entspricht über 47.000 Patientenjahren Exposition gegenüber Pravastatin. Über 19.000 Patienten wurden im Mittel 4,8-5,9 Jahre untersucht.

Die folgenden unerwünschten Reaktionen wurden berichtet. Keine davon trat in der Pravastatin-Gruppe um mehr als 0,3 % häufiger auf als in der Placebo-Gruppe.

Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich: Schwindel, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Sehstörungen (einschließlich verschwommenes Sehen und Doppeltsehen)

Gastrointestinale Erkrankungen:

Gelegentlich: Dyspepsie/Sodbrennen, abdominale Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Verstopfung, Durchfall, Flatulenz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Juckreiz, Ausschlag, Urtikaria, Abnormitäten des Haaransatzes/der Haare (einschließlich Alopezie)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Miktionsstörungen (einschließlich Dysurie, Veränderungen der Miktionsfrequenz, Nykturie)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich: sexuelle Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen:

Gelegentlich: Müdigkeit

Ereignisse von besonderem klinischen Interesse

Skelettmuskulatur:

In klinischen Studien wurden Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur berichtet, wie z. B. Schmerzen in der Skelettmuskulatur einschließlich Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfen, Myalgie, Muskelschwäche und erhöhter CK-Spiegel. Die Häufigkeit von Muskelschmerzen (1,4 % Pravastatin vs. 1,4 % Placebo) und Muskelschwäche (0,1% Pravastatin vs. < 0,1% Placebo) und die Inzidenz von CK Spiegeln > 3 x ULN bzw. > 10 x ULN in der „Cholesterol and Recurrent Events“ (CARE) Studie, der „West of Scotland Coronary Prevention Studie“ (WOSCOPS) und der „Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease” (LIPID) Studie waren vergleichbar zu Placebo (1,6% Pravastatin vs. 1,6% Placebo bzw. 1,0% Pravastatin vs. 1,0% Placebo) (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen auf die Leber:

Erhöhungen der Serum-Transaminasespiegel wurden berichtet. In den drei Placebo- kontrollierten klinischen Langzeit-Studien CARE, WOSCOPS und LIPID traten deutliche Abweichungen von den Normalwerten der ALT und AST (mehr als das 3-fache der oberen Normwertes) in einer ähnlichen Häufigkeit (≤ 1,2%) in beiden Behandlungsarmen auf.

Unerwünschte Ereignisse seit Markteinführung

Zusätzlich zu den oben genannten wurden folgende unerwünschte Ereignisse seit der Markteinführung von Pravastatin berichtet:

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie, Angioödem und Lupus erythematodes-ähnliches Syndrom

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr selten: Periphere Polyneuropathie, insbesondere bei Einnahme über einen langen Zeitraum, Parästhesien

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr selten: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen:

Sehr selten: Gelbsucht, Hepatitis, fulminante Lebernekrose

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Dermatomyositis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Sehr selten: Rhabdomyolyse, die mit akutem Nierenversagen infolge von Myoglobinurie assoziiert sein kann, Myopathie (siehe Abschnitt 4.4); Myositis; Polymyositis

Nicht bekannt: Sehnenerkrankungen, manchmal durch Ruptur kompliziert, immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei manchen Statinen berichtet:

- Albträume
- Gedächtnisverlust
- Depressionen

– Ausnahmefälle von interstitieller Lungenerkrankung, vor allem bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.4).
– Diabetes Mellitus: Die Häufigkeit wird davon abhängen ob Risikofaktoren vorliegen (Nüchtern-Blutzucker ≥ 5,6 mmol/L, BMI >30kg/m^2, erhöhte Triglyceride, Hypertonie in der Anamnese)

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

Bislang sind die Erfahrungen mit einer Überdosierung von Pravastatin begrenzt. Es gibt keine spezifische Behandlung im Falle einer Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung soll der Patient symptomatisch behandelt werden und unterstützende Maßnahmen nach Bedarf eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer
ATC-Code: C10AA03

Wirkungsmechanismus:

Pravastatin ist ein kompetitiver Inhibitor der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A-(HMG-CoA)-Reduktase, des Enzyms, das den frühen, geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Cholesterinbiosynthese katalysiert, und entfaltet seine lipidsenkende Wirkung in zweifacher Hinsicht. Zum Einen bewirkt es aufgrund der reversiblen und spezifischen kompetitiven Hemmung der HMG-CoA-Reduktase eine mäßige Verringerung der Synthese intrazellulären Cholesterins. Daraus resultiert ein Anstieg der Zahl der LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und ein verstärkter rezeptor-vermittelter Abbau und eine erhöhte Clearance von zirkulierendem LDL-C. Zum Anderen hemmt Pravastatin die LDL-Bildung, indem es die Synthese von VLDL-Cholesterin, der Vorstufe des LDL-C, in der Leber hemmt.

Sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit Hypercholesterinämie verringert Pravastatin-Natrium folgende Lipidwerte: Gesamtcholesterin, LDL-C, Apolipoprotein B, VLDL-Cholesterin und Triglyzeride, während HDL-Cholesterin und Apolipoprotein A erhöht werden.

Klinische Wirksamkeit:

Primäre Prävention

Die WOSCOPS Studie war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 6595 männlichen Patienten im Alter von 45 bis 64 Jahren mit mäßiger bis schwerer Hypercholesterinämie (LDL-C: 155 – 232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) und ohne anamnestisch bekanntem MI. Diese wurden über eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 4,8 Jahren mit entweder 40 mg Pravastatin täglich oder Placebo zusätzlich zu einer Diät behandelt. Bei den mit Pravastatin behandelten Patienten zeigten die Ergebnisse Folgendes:

– eine Verringerung des Risikos der koronaren Mortalität und des nicht-tödlichen MI (die Relative Risiko Reduktion [RRR] betrug 31%; p= 0,0001, mit einem absoluten Risiko von 7,9 % in der Placebo-Gruppe und 5,5% bei den mit Pravastatin behandelten Patienten); der Einfluss auf diese kumulativen kardiovaskulären Ereignisraten war bereits nach 6-monatiger Behandlung offensichtlich;
– eine Verringerung der Gesamtanzahl der Todesfälle durch kardiovaskuläre Ereignisse (RRR 32%; p= 0,03);
– wenn Risikofaktoren mit einbezogen wurden, wurde auch eine 24%-ige RRR der Gesamtsterblichkeit (p= 0,039) bei den mit Pravastatin behandelten Patienten beobachtet;
– eine Verringerung des relativen Risikos der Notwendigkeit kardialer Revaskularisierungsmaßnahmen (koronarer Bypass oder koronare Angioplastie) um 37% (p= 0,009) und des Risikos der Notwendigkeit von koronaren Angiographien um 31% (p= 0,007).

Der Nutzen der Behandlung bezüglich der oben aufgeführten Parameter ist bei Patienten über 65 Jahren nicht bekannt, da diese nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten.

Mangels Daten für Patienten mit Hypercholesterinämie und einem Triglyceridspiegel von mehr als 6 mmol/l (5,3 g/l) nach einer 8-wöchigen Diät in dieser Studie, ist der Nutzen einer Behandlung mit Pravastatin in dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen.

Sekundäre Prävention

In der LIPID-Studie, einer multizentrischen, randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studie, wurde die Wirkung von Pravastatin (40 mg einmal täglich) im Vergleich zu Placebo bei 9014 Patienten (31 bis 75 Jahre), die innerhalb der vorausgegangenen 3 – 36 Monate einen MI oder instabile Angina pectoris hatten, über eine durchschnittliche Behandlungszeit von 5,6 Jahren untersucht. Die Patienten hatten norma-

le bis erhöhte Serum-Cholesterin-Werte (Ausgangs-Gesamtcholesterin = 155 bis 271 mg/dl [4,0 – 7,0 mmol/l], mittleres Gesamtcholesterin = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) und variable Triglyceridwerte (bis zu 443 mg/dl [5,0 mmol/l]). Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant das relative Risiko für Tod durch KHK um 24% (p= 0,0004; das absolute Risiko war 6,4% in der Placebo-Gruppe und 5,3% bei mit Pravastatin behandelten Patienten), das relative Risiko für koronare Ereignisse (Tod durch KHK oder nicht tödlichen MI) um 24% (p <0,0001) und das relative Risiko für tödlichen oder nicht tödlichen MI um 29 % (p <0,0001). Bei den mit Pravastatin behandelten Patienten zeigten die Ergebnisse Folgendes:

– Verringerung des relativen Risikos der Gesamtmortalität um 23% (p <0,0001) und der kardiovaskulären Mortalität um 25% (p <0,0001);
– Verringerung des relativen Risikos der Notwendigkeit von kardialen Revaskularisierungsmaßnahmen (koronarer Bypass oder perkutane transluminale koronare Angioplastie) um 20% (p <0,0001);
– Verringerung des relativen Risikos für Schlaganfall um 19% (p= 0,048).

Die CARE-Studie war eine randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie, die den Einfluss von Pravastatin (40 mg einmal täglich) auf Tod durch KHK und nicht-tödlichen MI untersuchte, in einem durchschnittlichen Zeitraum von 4,9 Jahren bei 4159 Patienten im Alter von 21 – 75 Jahren mit normalen Gesamtcholesterinspiegeln (mittlerer Gesamtcholesterinausgangswert <240 mg/dl), bei denen in den vorausgegangenen 3 bis 20 Monaten ein MI aufgetreten war. Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant:

– die Inzidenz eines erneuten koronaren Ereignisses (Tod durch koronare Herzkrankheit oder nicht-tödlicher MI) um 24% (p= 0,003; Placebo 13,3%, Pravastatin 10,4%);
– das relative Risiko der Notwendigkeit von Revaskularisierungsmaßnahmen (koronarer Bypass oder perkutane transluminale koronare Angioplastie) um 27% (p <0,001).

Das relative Risiko von Schlaganfällen war um 32% (p= 0,032) und das relative Risiko von Schlaganfällen oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) war um 27% verringert (p= 0,02).
Der Nutzen der Behandlung in den oben genannten Parametern ist bei Patienten über 75 Jahren nicht bekannt, da diese nicht in die CARE und LIPID Studien eingeschlossen werden konnten.
Mangels Daten für Patienten mit Hypercholesterinämie und einem Triglyceridspiegel von mehr als 4 mmol/l (3,5 g/l) bzw. mehr als 5 mmol/l (4,45 g/l) nach einer Diät über 4 (CARE) bzw. 8 (LIPID) Wochen, ist der Nutzen einer Behandlung mit Pravastatin in dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen.
In den beiden Studien CARE und LIPID erhielten ungefähr 80% der Patienten Acetylsalicylsäure als Teil ihres Behandlungsschemas.

Herz- und Nierentransplantation

Die Wirksamkeit von Pravastatin bei Patienten, die eine immunsuppressive Behandlung:

– nach einer Herztransplantation erhielten, wurde in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie (n= 97) untersucht. Die Patienten wurden entweder mit Pravastatin (20 – 40 mg) oder ohne Pravastatin neben einer immunsuppressiven Standardkombination aus Ciclosporin, Prednison und Azathioprin behandelt. Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant die Häufigkeit einer Herzabstoßung mit hämodynamischer Einschränkung innerhalb eines Jahres, verbesserte die Überlebensrate nach einem Jahr (p= 0,025) und senkte das Risiko koronarer Vaskulopathie im verpflanzten Organ, was durch Angiographie und Autopsie nachgewiesen wurde (p= 0,049).
– nach einer Nierentransplantation erhielten, wurde in einer prospektiven, nicht-kontrollierten, nicht-randomisierten Studie (n= 48) von 4 Monaten Dauer untersucht. Die Patienten wurden entweder mit Pravastatin (20 mg) oder ohne Pravastatin neben einer immunsuppressiven Standardkombination aus Ciclosporin und Prednison behandelt. Bei Patienten nach einer Nierentransplantation verringerte Pravastatin signifikant sowohl das Auftreten multipler Abstoßungsreaktionen als auch das Auftreten von durch Biopsie nachgewiesenen akuten Abstoßungsreaktionen, und die Verwendung von Bolusinjektionen von Prednisolon und Muromonab-CD3.

Pädiatrische Patienten

Kinder und Jugendliche (8-18 Jahre)

Eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 214 Kindern und Jugendlichen mit hete- rozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurde über 2 Jahre durchgeführt. Die Kinder (8 - 13 Jahre) erhielten randomisiert entweder Placebo (n=63) oder 20 mg Pravastatin täglich (n=65), die Jugendlichen (14 - 18 Jahre) erhielten randomisiert entweder Placebo (n=45) oder 40 mg Pravastatin täglich (n=41).
Einschlusskriterium für die Studie war, dass bei einem Elternteil klinisch oder molekular- biologisch eine familiäre Hypercholesterinämie diagnostiziert wurde. Die mittleren LDL-C- Spiegel zu Beginn der Studie waren 239 mg/dl [(6,2 mmol/l); 151-405 mg/dl (3,9-10,5 mmol/l)] in der Pravastatin-Gruppe und 237 mg/dl [(6,1 mmol/l); 154-375 mg/dl (4,0-9,7 mmol/l)] in der Placebo-Gruppe.
Ähnlich der nachgewiesenen Wirksamkeit von 20 mg Pravastatin in Erwachsenen, zeigten gepoolte Daten für Kinder und Jugendliche eine signifikante Senkung von LDL-C um 22,9% und von Gesamtcholesterin um 17,2%.
Die Wirksamkeit der Pravastatin-Therapie war in den beiden Altersgruppen vergleichbar. Die mittleren LDL-C-Spiegel am Ende der Studie waren 186 mg/dl [(4,8 mmol/l); 67-363 mg/dl (1,7-9,4 mmol/l)] in der Pra-

vastatin-Gruppe und 236 mg/dl [(6,1 mmol/l); 105-438 mg/dl (2,7- 11,3 mmol/l)] in der Placebo-Gruppe.
Es waren keine Unterschiede zwischen der Pravastatin-Gruppe und der Placebo-Gruppe hinsichtlich der untersuchten endokrinen Parameter [ACTH, Cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, Estradiol (Mädchen) oder Testosteron (Jungen)] feststellbar. Im Vergleich zu Placebo wurden keine Unterschiede in der Entwicklung, keine Änderungen im Volumen der Hoden und keine Unterschiede in den Tanner Stadien beobachtet. Die Aussagekraft dieser Studie, Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen festzustellen, war gering.
Die Langzeit-Wirksamkeit der Pravastatin-Therapie in der Kindheit auf die Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Pravastatin wird in der aktiven Form oral verabreicht. Es wird rasch absorbiert, maximale Blutspiegel werden zwischen 1 und 1,5 Stunden nach Einnahme erreicht. Nach oraler Verabreichung werden durchschnittlich 34% absorbiert, die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 17%.
Das Vorhandensein von Nahrung im Gastrointestinaltrakt führt zu einer Verringerung der Bioverfügbarkeit, aber die cholesterinsenkende Wirkung von Pravastatin ist unabhängig davon, ob es mit oder ohne Nahrung eingenommen wird.
Nach der Absorption werden 66% des Pravastatins bei der ersten Passage von der Leber extrahiert, dem primären Wirkort von Pravastatin und der primären Lokalisation der Cholesterinsynthese und LDL-C Clearance. In vitro Studien belegten, dass Pravastatin in Hepatozyten aufgenommen wird und in wesentlich geringerem Ausmaß in andere Zellen.
Angesichts dieses erheblichen first-pass-Effektes durch die Leber sind die Plasmaspiegel von Pravastatin nur von untergeordneter Bedeutung für die Vorhersage der lipidsenkenden Wirkung.
Die Plasmakonzentrationen sind proportional zu der verabreichten Dosis.

Verteilung:

Ungefähr 50% des im Kreislauf befindlichen Pravastatins sind an Plasmaproteine gebunden.
Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 0,5 l/kg.
Geringe Mengen von Pravastatin gelangen beim Menschen in die Muttermilch.

Biotransformation und Elimination:

Pravastatin wird weder signifikant über Cytochrom P450 verstoffwechselt noch scheint es ein Substrat oder ein Inhibitor des P-Glycoproteins zu sein, sondern eher ein Substrat anderer Transportproteine.
Nach oraler Verabreichung werden 20% der Anfangsdosis über den Urin und 70 % über die Faeces ausgeschieden. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von oral verabreichtem Pravastatin betragt 1,5 bis 2 Stunden. Nach intravenöser Verabreichung werden 47% der Dosis über die Nieren und 53% über die Galle oder metabolisiert ausgeschieden. Der Hauptmetabolit von Pravastatin ist das 3-α-Hydroxyisomer. Dieser Metabolit hat 1/10 – 1/40 der HMG-Coenzym-A-Reduktase-Hemmwirkung des Pravastatins.
Die systemische Clearance von Pravastatin beträgt 0,81 l/h/ kg und die renale Clearance 0,38 l/h/kg, was auf eine tubuläre Sekretion hindeutet.

Risikogruppen:

Pädiatrische Patienten:

Die mittleren C_{max}- und AUC-Werte von Pravastatin bei Kindern und Jugendlichen (gemittelt über Alter und Geschlecht) waren mit den Werten bei Erwachsenen nach der Einnahme von 20 mg Pravastatin vergleichbar.

Leberinsuffizienz: Die systemische Exposition gegenüber Pravastatin und seiner Metaboliten ist bei Patienten mit Alkoholzirrhose um ungefähr 50% im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion erhöht.

Niereninsuffizienz: Bei Patienten mit milder Niereninsuffizienz wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet. Schwere und mäßige Niereninsuffizienz kann jedoch zu zweifachem Anstieg der systemischen Exposition von Pravastatin sowie seiner Metaboliten führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auf der Grundlage konventioneller Studien zur pharmakologischen Sicherheit, Toxizität bei wiederholter Einnahme und Reproduktionstoxizität sind keine anderen Risiken für die Patienten zu erwarten als jene, die auf den pharmakologischen Wirkprinzipien beruhen.
Studien bei wiederholter Einnahme deuten darauf hin, dass Pravastatin Lebertoxizität und Muskelerkrankungen unterschiedlicher Schweregrade hervorrufen kann; wesentliche Wirkungen auf diese Gewebe zeigten sich aber erst bei Dosierungen, die bezogen auf das Körpergewicht über dem 50-fachen der maximalen Dosis für den Menschen lagen.
Studien zur genetischen Toxikologie in vitro und in vivo erbrachten keinen Nachweis eines mutagenen Potentials.
Bei Mäusen, denen in einer zweijährigen Studie zur Karzinogenität Pravastatin in Dosen von 250 und 500 mg/kg/Tag (bezogen auf das Körpergewicht entspricht dies dem $\geq$310-fachen der dem Mensch verabreichten Maximaldosis) verabreicht wurde, wurden statistisch signifikante Anstiege der Inzidenzen von Leberzell-Karzinomen bei männlichen und weiblichen Tieren, sowie von Lungenadenomen bei weiblichen Tie-

ren beobachtet. Bei diesen Dosierungen traten bei weiblichen Tieren auch signifikant vermehrt Lungenadenome auf. Bei Ratten zeigte eine zweijährige Studie zur Karzinogenität bei einer Dosierung von 100 mg/kg/Tag (bezogen auf das Körpergewicht 125-fache humane Maximaldosis) einen statistisch signifikanten Anstieg der Inzidenz von Leberzell-Karzinomen ausschließlich bei männlichen Tieren.
Bei der Verabreichung einer Dosis von 5 bis 45 mg/kg/Tag bei jungen Ratten (postnatale Tage 4 bis 80) wurde eine Verdünnung des Corpus callosum bei einem der maximalen pädiatrischen und adoleszenten Dosis von 40 mg entsprechendem Pravastatin Serum-Level (AUC) beobachtet. Bei ungefähr $\geq$ 2-fache erhöhten Pravastatin-Levels (AUC) der menschlichen Dosis von 40 mg wurden neurologische Veränderungen beobachtet (erhöhte Stellreflexe und vermehrte Fehleranzahl beim Morris-Wasserlabyrinth-Test). Es wurde keine Verdünnung des Corpos callosum bei Ratten bei einer Pravastatin Dosierung von 250 mg/kg/Tag von Tag 35 bis 3 Monate postnatal beobachtet, was auf eine höhere Empfindlichkeit bei jungen Ratten schließen lässt. Die Ursache und Bedeutung der Verdünnung des Corpus callosum sowie der neurologischen Veränderungen bei jungen Ratten ist nicht bekannt.
Veränderte Spermienendpunkte und verminderte Fertilität wurde bei männlichen Ratten bei einer 335-fachen menschlichen Dosis (AUC) beobachtet. Das No-observed-effect-level für reproduktive Endpunkte war das 1-fache (männlich) und 2-fache (weiblich) der menschlichen Dosis von 40 mg (AUC).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat, wasserfrei
Natriumstärkeglykolat (Typ A)
Mikrokristalline Cellulose
Trometamol
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Povidon K30
Magnesiumstearat
Eisenoxid, gelb (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blister (Al/OPA/AL/PVC): 3 Jahre
Blister (Al/PVC/COC/PVdC): 1 Jahr
Tablettenbehältnis: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blister (Al/OPA/AL/PVC):
Nicht über 30° C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Blister (Al/PVC/COC/PVdC):
Nicht über 25° C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, .um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Tablettenbehältnis:
Nicht über 30°C lagern.
Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister (Al/PVC/COC/PVdC)
Blister (Al/OPA/AL/PVC)
Packungsgrößen: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100x1 und 100 Tabletten
Polyethylen-Tablettenbehältnis und Polypropylen-Verschluss mit Trockenmittel (Silicagel)
Packungsgrößen: 28, 30, 98, 100 und 250 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder Packmittel in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

1A Pharma GmbH, A-1020 Wien

8. Zulassungsnummer

1–25463

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

15. Juli 2004 / 19. Jänner 2009

10. Stand der Information

April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig