

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atorvastatin ratiopharm 10 mg Filmtabletten
Atorvastatin ratiopharm 20 mg Filmtabletten
Atorvastatin ratiopharm 40 mg Filmtabletten
Atorvastatin ratiopharm 80 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Atorvastatin (als Atorvastatin Calcium).
Jede Filmtablette enthält 20 mg Atorvastatin (als Atorvastatin Calcium).
Jede Filmtablette enthält 40 mg Atorvastatin (als Atorvastatin Calcium).
Jede Filmtablette enthält 80 mg Atorvastatin (als Atorvastatin Calcium).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

10 mg: Atorvastatin ratiopharm Filmtabletten sind weiße bis cremefarbene, elliptische, bikonvexe und glatte Filmtabletten. Die Größe jeder Tablette beträgt annähernd 9,7 mm x 5,2 mm.
20 mg: Atorvastatin ratiopharm Filmtabletten sind weiße bis cremefarbene, elliptische, bikonvexe und glatte Filmtabletten. Die Größe jeder Tablette beträgt annähernd 12,5 mm x 6,6 mm.
40 mg: Atorvastatin ratiopharm Filmtabletten sind weiße bis cremefarbene, elliptische, bikonvexe und glatte Filmtabletten. Die Größe jeder Tablette beträgt annähernd 15,6 mm x 8,3 mm.
80 mg: Atorvastatin ratiopharm Filmtabletten sind weiße bis cremefarbene, elliptische, bikonvexe und glatte Filmtabletten. Die Größe jeder Tablette beträgt annähernd 18,8 mm x 10,3 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

Atorvastatin ist zusätzlich zu einer Diät indiziert, zur Senkung erhöhter Spiegel von Gesamt-Cholesterin (Total-C), LDL-Cholesterin (LDL-C), Apolipoprotein B und Triglyceriden bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 10 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend den Typen IIa und IIb der Fredrickson-Klassifikation), wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen nicht ausreichend ist.

Atorvastatin ist auch indiziert zur Senkung von Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Behandlungen (z.B. LDL-Apherese) oder wenn solche Behandlungen nicht verfügbar sind.

Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen

Atorvastatin ist indiziert zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird (siehe Abschnitt 5.1), zusätzlich zur Behandlung anderer Risikofaktoren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der Patient sollte auf eine cholesterinsenkende Standarddiät eingestellt werden, bevor er Atorvastatin erhält, und sollte diese Diät während der Behandlung mit Atorvastatin fortsetzen.

Die Dosis ist nach den Ausgangswerten des LDL-Cholesterinspiegels, dem Therapieziel und dem Ansprechen des Patienten individuell anzupassen.

Die übliche Anfangsdosis beträgt 10 mg einmal am Tag. Eine Dosisanpassung sollte in Intervallen von 4 oder mehr Wochen erfolgen. Die Maximaldosis beträgt 80 mg einmal am Tag.

Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte (gemischte) Hyperlipidämie

Die Mehrzahl der Patienten wird mit 10 mg Atorvastatin einmal am Tag eingestellt. Ein therapeutisches Ansprechen ist innerhalb von 2 Wochen nachweisbar und das maximale therapeutische Ansprechen auf die Behandlung wird üblicherweise innerhalb von 4 Wochen erreicht. Das Ansprechen bleibt während einer Dauerbehandlung erhalten.

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie

Die Behandlung der Patienten sollte mit Atorvastatin 10 mg täglich begonnen werden. Die Dosen sind individuell einzustellen und alle 4 Wochen bis auf 40 mg täglich anzupassen. Danach kann entweder die Dosis bis zu einem Maximum von 80 mg täglich erhöht oder ein Gallensäure-bindendes Mittel mit 40 mg Atorvastatin einmal täglich kombiniert werden.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Es sind nur begrenzte Daten verfügbar (siehe Abschnitt 5.1)

Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die Dosierung von Atorvastatin 10 bis 80 mg täglich (siehe Abschnitt 5.1). Bei diesen Patienten, oder wenn solche Behandlungen nicht verfügbar sind, sollte Atorvastatin zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Behandlungen (z.B. LDL-Apherese) angewendet werden.

Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen

In den Studien zur Primärprävention betrug die Dosis 10 mg/Tag. Höhere Dosierungen können notwendig sein, um (LDL-) Cholesterinspiegel entsprechend der aktuellen Richtlinien zu erzielen.

Gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln

Bei Patienten, welche die Virostatika Elbasvir/Grazoprevir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion oder Letemovir zur Prophylaxe einer CMV-Infektion gemeinsam mit Atorvastatin einnehmen, sollte eine Atorvastatin-Dosis von 20 mg/Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die Anwendung von Atorvastatin wird bei Patienten, die Letemovir gemeinsam mit Ciclosporin einnehmen, nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Atorvastatin sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Atorvastatin ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Bei Patienten älter als 70 Jahre, die die empfohlenen Dosen anwenden, sind Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar mit denen, die in der allgemeinen Population beobachtet werden.

Kinder und Jugendliche

Hypercholesterinämie

Eine pädiatrische Anwendung sollte nur von Fachärzten durchgeführt werden die über Erfahrung in der Behandlung von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen verfügen. Diese Patienten sollten hinsichtlich des Behandlungsfortschritts regelmäßig neu bewertet werden.

Bei Patienten ab 10 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die empfohlene Initialdosis 10 mg Atorvastatin pro Tag (siehe Abschnitt 5.1). Die Dosis kann je nach Ansprechen und Verträglichkeit auf bis zu 80 mg täglich erhöht werden. Die Dosen sollten individuell anhand des empfohlenen Therapieziels eingestellt werden. Dosisanpassungen sollten in Zeitabständen von 4 Wochen oder mehr erfolgen. Die Dosistitration auf 80 mg wird durch Studiendaten bei Erwachsenen und beschränkten klinischen Daten aus Studien an Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie unterstützt (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Es liegen nur beschränkte Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten bei Kindern im Alter von 6 bis 10 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie aus offenen klinischen Studien vor. Atorvastatin ist nicht zur Behandlung von Patienten unter 10 Jahren indiziert. Die aktuell verfügbaren Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, es können aber keine Empfehlungen zur Dosierung gegeben werden.

Andere pharmazeutische Darreichungsformen oder –stärken sind möglicherweise besser für diese Patientengruppe geeignet.

Art der Anwendung

Atorvastatin ist zur oralen Anwendung. Die tägliche Dosis an Atorvastatin wird im Ganzen verabreicht und kann zu jeder Tageszeit mit oder ohne Nahrung gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

Atorvastatin ist kontraindiziert bei Patienten:

- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 sonstigen Bestandteile
- mit aktiver Lebererkrankung oder ungeklärten anhaltenden Erhöhungen der Serum-Transaminasen, die das 3-fache der oberen Grenze der Normwerte übersteigen
- während der Schwangerschaft, während der Stillzeit, und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.6).
- die mit den Virostatika Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion behandelt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Einfluss auf die Leber

Leberfunktionstests sollten vor Behandlungsbeginn und periodisch danach durchgeführt werden. Leberfunktionstests sollten bei Patienten, die jegliche Anzeichen oder Symptome entwickeln, die auf eine Leberschädigung hinweisen, durchgeführt werden. Patienten, die erhöhte Werte an Transaminasen entwickeln, sollten überwacht werden, bis die Auffälligkeit(en) verschwindet/verschwinden. Sollte eine Erhöhung der Transaminasen von mehr als dem 3-fachen der oberen Grenze der Normwerte (ULN, upper limit of normal) andauern, wird eine Reduktion der Dosis oder die Absetzung von Atorvastatin empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Atorvastatin sollte bei Patienten, die beträchtliche Mengen an Alkohol konsumieren und/oder eine Krankengeschichte von Lebererkrankungen haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Schlaganfallprävention durch aggressive Reduktion der Cholesterinspiegel (SPARCL)

In einer post-hoc-Analyse von Schlaganfallssubtypen bei Patienten ohne koronare Herzerkrankung (KHK), die kurz davor einen Schlaganfall oder eine transiente ischämische Attacke (TIA) erlitten hatten, trat bei Patienten, die eine Behandlung mit Atorvastatin 80 mg begonnen hatten, eine höhere Inzidenz von hämorrhagischem Schlaganfall auf als bei Patienten mit Placebo. Das erhöhte Risiko war besonders ausgeprägt bei Patienten, die bei Aufnahme in die Studie einen hämorrhagischen Schlaganfall oder lakunären Infarkt in der Anamnese hatten. Bei Patienten mit einem früheren hämorrhagischen Schlaganfall oder lakunären Infarkt ist das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Atorvastatin 80 mg unsicher und das mögliche Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls muss vor Behandlungsbeginn sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Einfluss auf die Skelettmuskeln

In seltenen Fällen kann Atorvastatin, wie auch andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, die Skelettmuskeln beeinflussen und Myalgien, Myositis, und Myopathien verursachen, die zu einer Rhabdomyolyse, einer möglicherweise lebensbedrohlichen, durch deutlich erhöhte Kreatinkinase (CK)-Werte ($>10\times$ ULN), Myoglobinämie und Myoglobulinurie gekennzeichnete Erkrankung, fortschreiten können, was zu Nierenversagen führen kann.

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, positiver Anti-HMG-CoA-Reduktase-Antikörper und Verbesserung durch Immunsuppressiva fortbestehen.

In wenigen Fällen wurde berichtet, dass Statine eine Myasthenia gravis oder eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Myasthenia gravis oder okulärer Myasthenie auslösen. (siehe Abschnitt 4.8). Atorvastatin sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

Vor der Behandlung

Atorvastatin sollte mit Vorsicht an Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Rhabdomyolyse verschrieben werden. In den folgenden Situationen sollte vor dem Beginn der Behandlung mit Statinen der Kreatinkinase (CK)-Spiegel gemessen werden:

- Einschränkung der Nierenfunktion
- Hypothyreose
- Persönliche oder familiäre Krankengeschichte von hereditären Muskelstörungen
- Frühere Krankengeschichte von muskulärer Toxizität bei Behandlung mit einem Statin oder Fibrat

- Frühere Krankengeschichte einer Lebererkrankung und/oder Konsum beträchtlicher Mengen an Alkohol
- Bei älteren Patienten (im Alter von >70 Jahren), sollte die Notwendigkeit einer solchen Maßnahme abhängig vom Vorliegen anderer prädisponierender Faktoren für eine Rhabdomyolyse in Betracht gezogen werden.
- In Situationen, in denen es zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels kommen kann, wie z.B. Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5) und bei anderen speziellen Patientengruppen, einschließlich genetischen Subpopulationen (siehe Abschnitt 5.2).

In solchen Situationen sollte das Risiko einer Behandlung in Bezug zum möglichen Nutzen erwogen werden und es wird eine klinische Überwachung empfohlen.

Wenn die CK-Werte in der Ausgangssituation signifikant erhöht sind (>5x ULN), darf die Behandlung nicht begonnen werden.

Messung der Kreatinkinase

Die Kreatinkinase (CK) darf nicht nach anstrengendem Training oder bei Vorliegen jeglicher möglichen alternativen Ursache eines Anstieges der CK-Werte gemessen werden, da dies die Interpretation der Messwerte erschwert. Wenn die CK-Werte in der Ausgangssituation signifikant erhöht sind (>5x ULN), sollten die Werte innerhalb von 5 bis 7 Tagen danach erneut gemessen werden, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Während der Behandlung

- Die Patienten müssen dazu aufgefordert werden, Muskelschmerzen, Krämpfe, oder Schwäche sofort zu berichten, insbesondere dann, wenn diese durch Unwohlsein oder Fieber begleitet werden.
- Wenn solche Symptome auftreten, während ein Patient eine Behandlung mit Atorvastatin erhält, sind seine CK-Werte zu messen. Wenn diese Werte signifikant erhöht sind (>5x ULN), muss die Behandlung beendet werden.
- Wenn muskuläre Symptome schwerwiegend sind und täglich Unwohlsein hervorrufen, sollte eine Beendigung der Behandlung in Betracht gezogen werden, auch wenn die CK-Werte auf $\leq 5x$ ULN erhöht sind.
- Wenn die Symptome verschwinden und die CK-Werte zu den Normwerten zurückkehren, kann eine erneute Einleitung der Behandlung mit Atorvastatin oder einem anderen Statin mit der niedrigsten Dosis und mit engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden.
- Atorvastatin muss abgesetzt werden, wenn eine klinisch signifikante Erhöhung der CK-Werte (>10x ULN) auftritt, oder wenn eine Rhabdomyolyse diagnostiziert oder vermutet wird.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Das Risiko einer Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn Atorvastatin gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln verabreicht wird, die die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen können, wie beispielsweise potente Hemmer von CYP3A4 oder Transportproteinen (z.B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, Letemovir und HIV-Protease-Hemmern, einschließlich Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir, Tipranavir/Ritonavir etc.). Das Risiko einer Myopathie kann auch bei gleichzeitiger Anwendung von Gemfibrozil und anderer Fibrinsäurederivate Virostatika zur Behandlung von Hepatitis C (HCV) (z.B. Boceprevir, Telaprevir, Elbasvir/Grazoprevir, Ledipasvir/Sofosbuvir), Erythromycin, Niacin oder Ezetimib erhöht sein. Wenn möglich, sollten alternative (nicht in Wechselwirkung tretende) Therapien statt dieser Arzneimittel in Betracht gezogen werden.

In Fällen, in denen eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Atorvastatin notwendig ist, sind der Nutzen und das Risiko einer gleichzeitigen Behandlung sorgfältig abzuwägen. Wenn Patienten Arzneimittel erhalten, welche die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen, wird eine niedrigere Maximaldosis an Atorvastatin empfohlen. Im Fall von potenten CYP3A4 Hemmern, sollte zusätzlich eine niedrigere Anfangsdosis angedacht werden und es wird eine angemessene klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von HMG-CoA-Reduktasehemmern (z. B. Atorvastatin) und Daptomycin kann das Risiko einer Myopathie und/oder Rhabdomyolyse erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5). Wenn der Nutzen einer gleichzeitigen Verabreichung dieses Risiko nicht überwiegt, soll ein vorübergehendes Absetzen von Atorvastatin ratiopharm bei Patienten, die Daptomycin einnehmen, in Betracht gezogen werden. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung unvermeidbar ist, sollen die CK-Werte zwei bis drei Mal wöchentlich bestimmt werden, und die Patienten sollen engmaschig auf jegliche Anzeichen oder Symptome hin überwacht werden, die auf eine Myopathie hindeuten könnten.

Atorvastatin darf nicht zusammen mit Fusidinsäure oder innerhalb von sieben Tagen nach Abbruch der Behandlung mit Fusidinsäure gegeben werden. Wird die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als notwendig 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 diese Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten darüber informiert werden, 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.

Sollte in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig sein, wie z. B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von Atorvastatin mit Fusidinsäure nur im Einzelfall unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Interstitielle Lungenerkrankung

Außergewöhnliche Fälle einer interstitiellen Lungenerkrankung wurden in Zusammenhang mit einigen Statinen berichtet, vor allem bei Langzeittherapie (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, 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 Statintherapie darstellen. Gefährdete Patienten (Nüchtern glukose 5,6 bis 6,9 mmol/l; BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sollten entsprechend den nationalen Leitlinien sowohl klinisch als auch biochemisch überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

In einer 3-jährigen Studie wurde anhand von Bewertungen der Gesamtreife und -entwicklung, einer Bewertung des Tanner-Stadiums und der Messung von Größe und Körpergewicht kein klinisch relevanter Effekt auf das Wachstum und die Geschlechtsreife beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstiger Bestandteil

Atorvastatin ratiopharm Filmtabletten enthalten Natrium. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln auf Atorvastatin

Atorvastatin wird durch das Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 (CYP3A4) metabolisiert und ist ein Substrat der hepatischen Transporter OATP1B1 (organic anion-transporting polypeptide 1B1) und OATP1B3 (organic anion-transporting polypeptide 1B3). Metaboliten von Atorvastatin sind Substrate von OATP1B1. Atorvastatin wird außerdem als Substrat von Efflux-Transporter P-Glykoprotein (P-gp) und BCRP (breast cancer resistance protein) identifiziert, wodurch die intestinale Resorption und biliäre Ausscheidung von Atorvastatin begrenzt sein könnten (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln die Inhibitoren für CYP3A4 oder Transportproteinen sind, kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und einem erhöhten Risiko für Myopathie führen. Das Risiko kann auch bei gleichzeitiger Anwendung von Atorvastatin mit anderen Arzneimitteln, die ein Potenzial zur Induktion einer Myopathie besitzen, erhöht sein, wie beispielsweise Fibrinsäurederivate und Ezetimib (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

CYP3A4 Inhibitoren

Es wurde nachgewiesen, dass potente CYP3A4 Inhibitoren zu einer markanten Erhöhung der Konzentration an Atorvastatin führen (siehe Tabelle 1 und spezielle Informationen unterhalb). Die gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4 Hemmern (z.B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, einigen Virostatika zur Behandlung von HCV [z. B. Elbasvir/Grazoprevir] und HIV-Protease-Hemmern, einschließlich Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir, etc.) sollte nach Möglichkeit vermieden werden. In Fällen, in denen sich eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Atorvastatin nicht vermeiden lässt, sollten niedrigere Anfangs- und Maximaldosen in Betracht gezogen werden und es wird eine angemessene klinische Überwachung der Patienten empfohlen (siehe Tabelle 1).

Moderate CYP3A4 Inhibitoren (z.B. Erythromycin, Diltiazem, Verapamil und Fluconazol) können die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen (siehe Tabelle 1). Bei der Anwendung von Erythromycin in Kombination mit Statinen konnte ein erhöhtes Risiko für Myopathien beobachtet werden. Es wurden keine Wechselwirkungsstudien zur Bewertung des Einflusses von Amiodaron oder Verapamil auf Atorvastatin durchgeführt. Sowohl Amiodaron als auch Verapamil hemmen bekanntermaßen die CYP3A4 Aktivität und eine gleichzeitige Anwendung mit Atorvastatin kann zu einer erhöhten Exposition von Atorvastatin führen. Daher sollte eine geringere Maximaldosis an Atorvastatin in Betracht gezogen werden und eine angemessene klinische Überwachung der Patienten wird empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung mit moderaten CYP3A4 Inhibitoren erfolgt. Die angemessene klinische Überwachung wird nach Behandlungsbeginn oder nach Dosisanpassungen des Hemmers empfohlen.

CYP3A4 Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin mit Cytochrom P450 3A Induktoren (z.B. Efavirenz, Rifampin, Johanniskraut) kann zu unterschiedlichen Reduktionen der Plasmakonzentrationen von Atorvastatin führen. Auf Grund des zweifachen Wechselwirkungsmechanismus von Rifampin (Cytochrom P450 3A Induktion und Inhibition des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1), wird eine zeitgleiche Anwendung von Atorvastatin mit Rifampin empfohlen, da eine verzögerte Anwendung von Atorvastatin nach einer Rifampin-Gabe mit einer signifikanten Reduktion der Plasmakonzentrationen von Atorvastatin verbunden ist. Allerdings ist die Wirkung von Rifampin auf die Konzentration von Atorvastatin in Leberzellen noch unbekannt und falls eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollten die Patienten engmaschig in Hinsicht auf die Wirksamkeit überwacht werden.

Hemmstoffe von Transportproteinen

Transportproteininhibitoren können die systemische Exposition von Atorvastatin erhöhen. Ciclosporin und Letemovir sind beide Inhibitoren von Transportern, die an der Verfügbarkeit von Atorvastatin beteiligt sind, z. B. OATP1B1/1B3, P-gp und BCRP, welche zu einer systemischen Exposition von Atorvastatin führen (siehe Tabelle 1). Der Hemmeffekt von hepatischen Aufnahmetransportern auf die Exposition von Atorvastatin in den Leberzellen ist nicht bekannt. Es wird eine Reduktion der Dosis und eine klinische Überwachung hinsichtlich Wirksamkeit empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann (siehe Tabelle 1).

Die Anwendung von Atorvastatin wird bei Patienten, die Letemovir gemeinsam mit Ciclosporin einnehmen, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Gemfibrozil / Fibrinsäurederivate

Die alleinige Anwendung von Fibraten ist gelegentlich mit muskulären Ereignissen, einschließlich Rhabdomyolyse, verbunden. Das Risiko solcher Ereignisse kann bei gleichzeitiger Anwendung von Fibrinsäurederivaten und Atorvastatin erhöht sein. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, dann sollte die niedrigste zur Erreichung des Therapieziels notwendige Dosis an Atorvastatin gegeben und die Patienten in geeigneter Weise überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ezetimib

Die Anwendung von Ezetimib alleine ist verbunden mit muskulären Ereignissen, einschließlich Rhabdomyolyse. Das Risiko dieser Ereignisse kann daher bei einer gleichzeitigen Anwendung von Ezetimib und Atorvastatin erhöht sein. Eine angemessene klinische Überwachung der Patienten wird empfohlen.

Colestipol

Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten waren niedriger (Verhältnis der Atorvastatin-Konzentration:0,74), wenn Colestipol mit Atorvastatin verabreicht wurde. Die lipidsenkende Wirkung war jedoch größer, wenn Atorvastatin und Colestipol gleichzeitig verabreicht wurden, als wenn jedes dieser Arzneimittel alleine gegeben wurde.

Fusidinsäure

Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. 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.

Bei Patienten, für die die Behandlung mit Fusidinsäure als notwendig erachtet wird, ist die Statintherapie während der gesamten Dauer der Fusidinsäure-Therapie zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.4).

Colchicin

Es wurden zwar keine Interaktionsstudien mit Atorvastatin und Colchicin durchgeführt, es gibt aber Meldungen zu Fällen von Myopathie bei gleichzeitiger Verabreichung von Atorvastatin und Colchicin. Atorvastatin sollte nur mit Vorsicht zusammen mit Colchicin verschrieben werden.

Daptomycin

Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von HMG-CoA-Reduktasehemmern (z. B. Atorvastatin) und Daptomycin wurden Fälle von Myopathie und/oder Rhabdomyolyse berichtet. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung unvermeidbar ist, wird zu einer angemessenen klinischen Überwachung geraten (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen von Atorvastatin auf gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln

Digoxin

Wenn Mehrfachdosen von Digoxin und 10 mg Atorvastatin gleichzeitig verabreicht wurden, waren die Plasmakonzentrationen von Digoxin am Steady-state leicht erhöht. Patienten, die Digoxin einnehmen, sind in geeigneter Weise zu überwachen.

Orale Kontrazeptiva

Eine gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin mit einem oralen Kontrazeptivum verursachte Anstiege der Plasmakonzentrationen von Norethindron und Ethinylestradiol.

Warfarin

In einer klinischen Studie an Patienten die eine chronische Warfarin Therapie erhielten, verursachte die gleichzeitige Anwendung von täglich 80 mg Atorvastatin mit Warfarin während der ersten 4 Tage des Dosisgabe eine geringe Abnahme der Prothrombinzeit von ungefähr 1,7 s, die innerhalb von 15 Tagen während der Atorvastatin-Behandlung auf die Normalwerte zurückkehrte. Obwohl nur sehr selten Fälle von klinisch signifikanten Wechselwirkungen bei der Blutgerinnung berichtet wurden, sollte bei Patienten, die Antikoagulanzen von Coumarintyp nehmen, vor Behandlungsbeginn mit Atorvastatin und in ausreichender Häufigkeit während der frühen Therapiephase die Prothrombinzeit bestimmt werden, um sicher zu stellen, dass keine signifikanten Veränderungen der Prothrombinzeit auftreten. Sobald eine stabile Prothrombinzeit belegt ist, kann die Überwachung in Intervallen erfolgen, die normalerweise für Patienten mit Antikoagulanzen von Coumarintyp empfohlen werden. Diese Prozedur sollte wiederholt werden, wenn die Dosis von Atorvastatin verändert wird oder Atorvastatin abgesetzt wird. Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit im Rahmen einer Atorvastatintherapie wurden bei Patienten die keine Antikoagulanzen nehmen nicht festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur für Erwachsene durchgeführt. Das Ausmaß der Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ist nicht bekannt. Die zuvor genannten Wechselwirkungen und die Warnhinweise in Abschnitt 4.4. sollten auch für pädiatrische Patienten in Betracht gezogen werden.

Arzneimittelwechselwirkungen

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

Beleitmedikation und Dosisschema	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	AUC-Verhältnis ^{&}	Klinische Empfehlung [#]
Glecaprevir 400 mg einmal täglich/Pibrentasvir 120 mg einmal täglich, 7 Tage	10 mg einmal täglich für 7 Tage	8,3	Eine gemeinsame Anwendung mit Präparaten, die Glecaprevir oder Pibrentasvir enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Tipranavir 500 mg zweimal täglich/Ritonavir 200 mg zweimal täglich, 8 Tage (Tage 14 bis 21)	40 mg am Tag 1, 10 mg am Tag 20	9,4	In Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin erforderlich ist: 10 mg Atorvastatin täglich nicht überschreiten. Klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 Tage	20 mg Einzeldosis	7,9	
Ciclosporin 5,2 mg/kg/Tag, stabile Dosis	10 mg einmal täglich für 28 Tage	8,7	

Lopinavir 400 mg zweimal täglich/ Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 14 Tage	20 mg einmal täglich für 4 Tage	5,9	In Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin erforderlich ist, werden niedrigere Erhaltungsdosen von Atorvastatin empfohlen. Bei Atorvastatin-Dosen über 20 mg ist klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Clarithromycin 500 mg zweimal täglich, 9 Tage	80 mg einmal täglich für 8 Tage	4,5	

Saquinavir 400 mg zweimal täglich/ Ritonavir (300 mg zweimal täglich von Tag 5 - 7, Erhöhung auf 400 mg zweimal täglich am Tag 8), Tage 4 - 18, 30 Minuten nach Atorvastatin	40 mg einmal täglich für 4 Tage	3,9	In Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin erforderlich ist, werden niedrigere Erhaltungsdosen von Atorvastatin empfohlen. Bei Atorvastatin-Dosen über 40 mg ist klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Darunavir 300 mg zweimal täglich/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 9 Tage	10 mg einmal täglich für 4 Tage	3,4	
Itraconazol, 200 mg einmal täglich, 4 Tage	40 mg Einzeldosis	3,3	
Fosamprenavir 700 mg zweimal täglich/ Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich für 4 Tage	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg zweimal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich für 4 Tage	2,3	
Elbasvir 50 mg einmal täglich/Grazoprevir 200 mg einmal täglich, 13 Tage	10 mg Einzeldosis	1,95	Bei gemeinsamer Anwendung mit Präparaten, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, sollte die Atorvastatin-Dosis eine Tagesdosis von 20 mg nicht überschreiten.
Letermovir 480 mg einmal täglich, 10 Tage	20 mg Einzeldosis	3,29	Bei gemeinsamer Anwendung mit Präparaten, die Letermovir enthalten, sollte die Atorvastatin-Dosis eine Tagesdosis von 20 mg nicht überschreiten.
Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich für 28 Tage	1,74	Keine spezifische Empfehlung
Grapefruitsaft, 240 ml einmal täglich*	40 mg Einzeldosis	1,37	Gleichzeitige Einnahme von großen Mengen Grapefruitsaft und Atorvastatin wird nicht empfohlen.
Diltiazem 240 mg einmal täglich, 28 Tage	40 mg Einzeldosis	1,51	Nach Einleitung der Therapie oder nach Dosisanpassungen für Diltiazem wird eine entsprechende klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Erythromycin 500 mg viermal täglich, 7 Tage	10 mg Einzeldosis	1,33	Niedrigere Maximaldosis und klinische Überwachung der Patienten empfohlen
Amlodipin 10 mg, Einzeldosis	80 mg Einzeldosis	1,18	Keine spezifische Empfehlung
Cimetidin 300 mg viermal täglich, 2 Wochen	10 mg einmal täglich für 2 Wochen	1,00	Keine spezifische Empfehlung
Colestipol 10 g zweimal täglich, 24 Wochen	40 mg einmal täglich für 8 Wochen	0,74**	Keine spezifische Empfehlung

Antazida-Suspension mit Magnesium- und Aluminiumhydroxiden, 30 ml viermal täglich, 17 Tage	10 mg einmal täglich für 15 Tage	0,66	Keine spezifische Empfehlung
Efavirenz 600 mg einmal täglich, 14 Tage	10 mg für 3 Tage	0,59	Keine spezifische Empfehlung

Rifampin 600 mg einmal täglich, 7 Tage, gemeinsame Gabe	40 mg, Einzeldosis	1,12	Falls gemeinsame Anwendung nicht vermieden werden kann, werden eine zeitgleiche Anwendung von Atorvastatin mit Rifampin und eine klinische Überwachung empfohlen
Rifampin 600 mg einmal täglich, 5 Tage (getrennte Dosen)	40 mg, Einzeldosis	0,20	
Gemfibrozil 600 mg zweimal täglich, 7 Tage	40 mg, Einzeldosis	1,35	Niedrigere Initialdosis und klinische Überwachung der Patienten empfohlen
Fenofibrat 160 mg einmal täglich, 7 Tage	40 mg, Einzeldosis	1,03	Niedrigere Initialdosis und klinische Überwachung der Patienten empfohlen
Boceprevir 800 mg dreimal täglich, 7 Tage	40 mg, Einzeldosis	2,3	Niedrigere Initialdosis und klinische Überwachung der Patienten empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung mit Boceprevir keine Tagesdosis von Atorvastatin über 20 mg.

& Beschreibt das Verhältnis zwischen den Therapievarianten (d. h. gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin versus Atorvastatin alleine)

Klinische Relevanz siehe Abschnitte 4.4 und 4.5

* Enthält einen oder mehrere Bestandteile, die CYP3A4 hemmen, und kann die Plasmaspiegel von Arzneimitteln erhöhen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden. Einnahme von 240 ml Grapefruitsaft führte auch zu einer Verminderung der AUC von 20,4 % für den aktiven Orthohydroxy-Metaboliten. Große Mengen Grapefruitsaft (mehr als 1,2 Liter täglich für 5 Tage) erhöhten die AUC von Atorvastatin um das 2,5fache und die AUC von aktiven HMG-CoA-Reduktasehemmern (Atorvastatin und Metaboliten) um das 1,3fache.

** Verhältnis beruht auf einer einzelnen Probe mit Abnahme 8 - 16 Stunden nach der Dosis.

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

Atorvastatin und Dosisschema	Gemeinsam verabreichtes Arzneimittel		
	Arzneimittel/Dosis (mg)	AUC-Verhältnis ^{&}	Klinische Empfehlung
80 mg einmal täglich für 10 Tage	Digoxin 0,25 mg einmal täglich, 20 Tage	1,15	Patienten, die Digoxin einnehmen, sollten entsprechend überwacht werden
40 mg einmal täglich für 22 Tage	Orale Kontrazeptiva, einmal täglich, 2 Monate • Norethindron 1 mg • Ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Keine spezifische Empfehlung
80 mg einmal täglich für 15 Tage	* Phenazon, 600 mg Einzeldosis	1,03	Keine spezifische Empfehlung
10 mg, Einzeldosis	Tipranavir 500 mg zweimal täglich/Ritonavir 200 mg zweimal täglich, 7 Tage	1,08	Keine spezifische Empfehlung
10 mg, einmal täglich für 4 Tage	Fosamprenavir 1400 mg zweimal täglich, 14 Tage	0,73	Keine spezifische Empfehlung
10 mg einmal täglich für 4 Tage	Fosamprenavir 700 mg zweimal täglich/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 14 Tage	0,99	Keine spezifische Empfehlung

& Beschreibt das Verhältnis zwischen den Therapievarianten (d. h. gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin versus Atorvastatin alleine).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung geeignete Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft

Atorvastatin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Sicherheit bei schwangeren Frauen wurde nicht untersucht. Es wurden keine kontrollierten klinischen Studien an Schwangeren durchgeführt. Es liegen vereinzelte Berichte von kongenitalen Anomalitäten nach intrauteriner Exposition von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern vor. Eine Toxizität hinsichtlich der Fortpflanzung wurde in Tierstudien nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3).

Eine maternale Behandlung mit Atorvastatin kann die fötalen Gehalte an Mevalonat, einer Vorläufersubstanz in der Cholesterinbiosynthese, verringern. Arteriosklerose ist ein chronischer Prozess und üblicherweise sollte das Absetzen von lipidsenkenden Arzneimitteln während einer Schwangerschaft einen geringen Einfluss auf das Langzeitrisiko haben, das mit einer primären Hypercholesterinämie verbunden ist.

Aus diesen Gründen sollte Atorvastatin nicht bei Schwangeren, bei Frauen die schwanger werden möchten oder bei Frauen die möglicherweise schwanger sind, angewendet werden. Die Behandlung mit Atorvastatin sollte für die Dauer der Schwangerschaft unterbrochen werden bzw. so lange, bis festgestellt wird, dass die Frau nicht schwanger ist (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Atorvastatin oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Bei Ratten ist die Plasmakonzentration von Atorvastatin und seiner aktiven Metabolite ähnlich jener in der Milch (siehe Abschnitt 5.3). Frauen die Atorvastatin nehmen, sollten ihre Säuglinge wegen der Möglichkeit von schweren Nebenwirkungen nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3). Atorvastatin ist während des Stillens kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Atorvastatin hatte in Tierversuchen keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

In der Datenbank für placebo-kontrollierte klinische Studien mit Atorvastatin, mit 16.066 (8755 Lipitor und 7311 Placebo) Patienten die im Mittel 53 Wochen behandelt wurden, brachen 5,2% der

Patienten unter Atorvastatin die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab, verglichen zu 4,0% unter Placebos.

Basierend auf Daten von klinischen Studien und ausgedehnten Erfahrungen nach der Markteinführung präsentiert die folgende Liste das Nebenwirkungsprofil für Atorvastatin.

Die geschätzten Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind folgendermaßen gereiht:

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Nasopharyngitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Allergische Reaktionen

Sehr selten: Anaphylaxie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyperglykämie

Gelegentlich: Hypoglykämie, Gewichtszunahme, Anorexie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Alpträume, Insomnie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Schwindel, Parästhesie, Hypoästhesie, Dysgeusie, Amnesie

Selten: Periphere Neuropathie

Nicht bekannt: Myasthenia gravis

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Verschwommensehen

Selten: Sehstörungen

Nicht bekannt: Okuläre Myasthenie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Sehr selten: Verlust des Hörvermögens

Gefäßerkrankungen

Selten: Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: pharyngolaryngeale Schmerzen, Epistaxis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Verstopfung, Flatulenz, Dyspepsie, Nausea, Diarrhö

Gelegentlich: Erbrechen, Abdominalschmerzen im Ober- und Unterbauch, Ruktus, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Hepatitis
Selten: Cholestase
Sehr selten: Leberinsuffizienz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus, Alopezie
Selten: Angioneurotisches Ödem, bullöse Ausschläge (einschließlich Erythema multiforme), Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, lichenoider Arzneimittelreaktion

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelspasmen, Gelenksentzündungen, Rückenschmerzen
Gelegentlich: Nackenschmerzen, Muskelermüdung
Selten: Myopathie, Myositis, Rhabdomyolyse, Muskelruptur, Tendinopathie, manchmal mit Komplikationen durch Sehnenriss
Sehr selten: Lupus-ähnliches Syndrom
Nicht bekannt: Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Unwohlsein, Asthenie, Brustschmerzen, periphere Ödeme, Fatigue, Pyrexie

Untersuchungen

Häufig: anormale Leberfunktionstests, Kreatinkinase im Blut erhöht
Gelegentlich: weiße Blutzellen im Urin

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern, wurden bei Patienten, die Atorvastatin erhielten, erhöhte Serum-Transaminasen berichtet. Diese Veränderungen waren üblicherweise leicht, vorübergehend, und erforderten keine Unterbrechung der Behandlung. Klinisch bedeutende Erhöhungen (>3-fache der oberen Grenze der Normwerte) der Serum-Transaminasen traten bei 0,8 % der Patienten unter Behandlung mit Atorvastatin auf. Diese Erhöhungen waren Dosis-abhängig und waren bei allen Patienten reversibel.

Erhöhte Serumspiegel der Kreatinkinase (CK) um mehr als das 3-fache der oberen Grenze der Normwerte traten, ähnlich zu anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern in klinischen Studien, bei 2,5 % der Patienten unter Atorvastatin auf. Werte über dem 10-fachen des oberen Normbereichs traten bei 0,4 % der mit Atorvastatin behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Mit Atorvastatin behandelte Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren zeigten ein Nebenwirkungsprofil, das generell jenem von mit Placebo behandelten Patienten ähnlich ist, wobei die häufigsten Nebenwirkungen - ungeachtet der Bewertung des kausalen Zusammenhangs - in beiden Gruppen Infektionen waren. In einer 3-jährigen Studie wurde anhand von Bewertungen der Gesamtreife und -entwicklung, einer Bewertung des Tanner-Stadiums und der Messung von Größe und Körpergewicht kein klinisch relevanter Effekt auf das Wachstum und die Geschlechtsreife beobachtet. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil bei Kindern und Jugendlichen war ähnlich dem bekannten Sicherheitsprofil von Atorvastatin bei erwachsenen Patienten.

Die Datenbank zur klinischen Sicherheit umfasst auch Daten von 520 pädiatrischen Patienten, die Atorvastatin erhielten. Davon waren 7 Patienten jünger als 6 Jahre, 121 Patienten im Alter zwischen 6 und 9 Jahren und 392 Patienten waren zwischen 10 und 17 Jahre alt. Basierend auf den vorliegenden Daten waren Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern ähnlich wie bei

Erwachsenen.

Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden mit einigen Statinen berichtet:

- Sexualstörungen
- Depression
- Ausnahmefälle von interstitieller Lungenerkrankung, vor allem bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.4).
- Diabetes Mellitus: Die Häufigkeit hängt vom Vorhandensein von Risikofaktoren (Nüchtern-glucose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², 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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es ist keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung mit Atorvastatin verfügbar. Im Fall einer Überdosierung ist der Patient symptomatisch zu behandeln und es sind bei Bedarf unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Leberfunktionstests sind durchzuführen und die Serumspiegel der Kreatinkinase sind zu überwachen. Aufgrund der hohen Bindung von Atorvastatin an Plasmaproteine, wird nicht erwartet, dass eine Hämodialyse die Clearance von Atorvastatin beschleunigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lipidmodifikationsagens, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer
ATC-Code: C10A-A05

Wirkmechanismus

Atorvastatin ist ein selektiver, kompetitiver Hemmer der HMG-CoA Reduktase, des die Stoffwechselrate limitierenden Enzyms, das für die Umwandlung von 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym A zu Mevalonat, einem Vorläufer der Sterole, einschließlich des Cholesterins, verantwortlich ist. Triglyceride und Cholesterin in der Leber werden in Lipoproteine sehr niedriger Dichte (VLDL) eingebaut und zum Weitertransport in die peripheren Gewebe in das Plasma abgegeben. Lipoprotein niedriger Dichte (LDL) wird aus VLDL gebildet und primär durch den Rezeptor mit hoher Affinität für LDL (LDL-Rezeptor) abgebaut.

Atorvastatin senkte die Plasmawerte von Cholesterin und die Serumkonzentrationen von Lipoprotein durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase und nachfolgende Cholesterinbiosynthese in der Leber

und erhöhte die Anzahl von hepatischen LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche für eine beschleunigte Aufnahme und einen beschleunigten Abbau von LDL.

Pharmakodynamische Effekte

Atorvastatin verringert die LDL-Produktion und die Anzahl der LDL-Partikel. Atorvastatin produziert einen tiefgreifenden und nachhaltigen Anstieg der LDL-Rezeptoraktivität, verbunden mit einer nützlichen Änderung der Qualität der zirkulierenden LDL-Partikel. Atorvastatin ist wirksam bei der Senkung des LDL-Cholesterins bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, einer Patientengruppe, die auf lipidsenkende Arzneimittel üblicherweise nicht angesprochen hat.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer Dosis-Wirkungs-Studie wurde gezeigt, dass Atorvastatin die Konzentrationen von Gesamt-Cholesterin (30 %-46 %), LDL-Cholesterin (41 %-61 %), Apolipoprotein B (34 %-50 %), und der Triglyceride (14 %-33 %) senkt, während es variable Anstiege von HDL-Cholesterin und Apolipoprotein A1 produziert. Diese Ergebnisse sind übereinstimmend mit denen bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, nicht-familiären Formen der Hypercholesterinämie, und gemischter Hyperlipidämie, einschließlich Patienten mit nicht-insulin-abhängigem Diabetes mellitus.

Es wurde nachgewiesen, dass Reduktionen an Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, und Apolipoprotein B das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und kardiovaskuläre Mortalität reduzieren.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

335 Patienten wurden in eine multizentrische 8-wöchige, nicht-verblindete compassionate-use Studie mit optionaler Erweiterungsphase von variabler Länge aufgenommen, von denen 89 als Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie identifiziert werden konnten. Die mittlere prozentuelle Reduktion von LDL-C betrug bei diesen Patienten 20%. Atorvastatin wurde in Dosen bis zu 80 mg/Tag verabreicht.

Arteriosklerose

In der „Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study (REVERSAL)“ wurde die Wirkung einer Intensiv-Lipidsenkung mit Atorvastatin 80 mg und einer Standard-Lipidsenkung mit Pravastatin 40 mg auf die koronare Arteriosklerose bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung während der Angiographie mittels intravaskulärem Ultraschall (IVUS) bestimmt. IVUS wurde in dieser randomisierten, multizentrischen, kontrollierten klinischen Studie zu Behandlungsbeginn und nach 18 Monaten bei 502 Patienten durchgeführt. In der Atorvastatin-Gruppe (n = 253) wurde kein Voranschreiten der Arteriosklerose beobachtet.

Die mediane prozentuelle Veränderung des Gesamt-Atherom-Volumens (primäres Studienkriterium) war -0,4% (p = 0,98) in der Atorvastatin-Gruppe und +2,7% (p = 0,001) in der Pravastatin-Gruppe (n = 249), jeweils bezogen auf den Behandlungsbeginn. Beim Vergleich mit Pravastatin war die Wirkung von Atorvastatin statistisch signifikant (p = 0,02). Die Wirkung einer Intensiv-Lipidsenkung auf kardiovaskuläre Endpunkte (z.B. Bedarf einer Revaskularisation, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Herztod) wurde in dieser Studie nicht untersucht.

LDL-C wurde in der Atorvastatin-Gruppe von 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/l $\pm$ 28) zu Behandlungsbeginn auf im Mittel 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/l $\pm$ 30) herabgesetzt und in der Pravastatin-Gruppe von 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/l $\pm$ 26) im Mittel auf 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/l $\pm$ 26) (p < 0,0001). Atorvastatin reduzierte auch signifikant die Mittelwerte von TC um 34,1% (Pravastatin -18,4%, p<0,0001), die mittleren Gehalte an TG um 20% (Pravastatin -6,8%, p<0,0009) und den Mittelwert an Apolipoprotein B um 39,1% (Pravastatin -22,0%, P<0,0001). Atorvastatin erhöhte den mittleren HDL-C um 2,9% (Pravastatin: +5,6, P=NS). In der Atorvastatin-Gruppe lag die mittlere CRP Abnahme bei 36,4%, verglichen mit 5,2% in der Pravastatin-Gruppe (p<0,0001).

Die Studienergebnisse wurden mit der 80 mg Wirkstoffstärke erhalten und können daher nicht auf niedrigere Stärken extrapoliert werden.

Die Profile für Sicherheit und Verträglichkeit waren für beide Behandlungsgruppen vergleichbar.

Die Wirkung einer Intensiv-Lipidsenkung auf die kardiovaskulären Haupt-Endpunkte wurde in dieser Studie nicht untersucht. Daher ist die klinische Bedeutung der Ergebnisse dieses Darstellungsverfahrens in Hinblick auf die Primär- und Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen nicht bekannt.

Akutes Koronarsyndrom

In der MIRACL Studie wurde Atorvastatin 80 mg an 3.086 Patienten (Atorvastatin n=1.538; Placebo n=1.548) mit akutem Koronarsyndrom (non-Q-wave MI oder instabile Angina) untersucht. Die Behandlung wurde in der akuten Phase nach der Spitalsaufnahme eingeleitet und dauerte 16 Wochen. Die Behandlung mit Atorvastatin 80 mg verlängerte den Zeitraum bis zum Auftreten des kombinierten primären Endpunkts, definiert als jeglicher Todesfall, nicht-tödlicher MI, wiederbelebter Herzstillstand oder Angina pectoris mit Anzeichen einer Myokardischämie die einer Spitalsbehandlung bedarf, was auf eine Risikoreduktion von 16% ($p = 0,048$) hindeutet. Das lag vor allem an einer 26% Reduktion der Wiederaufnahme in Spitalsbehandlung bei einer Angina pectoris mit Anzeichen einer Myokardischämie ($p = 0,018$). Die anderen sekundären Endpunkte erreichten im Einzelnen keine statistische Signifikanz (insgesamt: Placebo: 22,2%, Atorvastatin: 22,4%).

Das Sicherheitsprofil von Atorvastatin in der MIRACL Studie stimmte mit den Beschreibungen in Abschnitt 4.8 überein.

Prävention einer kardiovaskulären Erkrankung

Die Wirkung von Atorvastatin auf tödliche und nicht-tödliche koronare Herzerkrankungen wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, der "Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm" (ASCOT LLA)-Studie bestimmt. Die Patienten waren hypertensiv, im Alter von 40-79 Jahren, ohne einen früheren Myokardinfarkt oder eine Behandlung gegen Angina, und mit Werten von Gesamt-Cholesterin $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Alle Patienten wiesen mindestens 3 der vordefinierten kardiovaskulären Risikofaktoren auf: männliches Geschlecht, Alter ≥ 55 Jahre, Rauchen, Diabetes, Krankengeschichte von KHK in einem Verwandten ersten Grades, Gesamt-Cholesterin: HDL-Cholesterin > 6 , periphere vaskuläre Erkrankung, linksventrikuläre Hypertrophie, frühere zerebrovaskuläre Ereignisse, spezifische EKG-Abnormität, Proteinurie/Albuminurie. Nicht alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde mit einem hohen Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis beurteilt.

Die Patienten wurden mit einer blutdrucksenkenden Therapie (entweder Amlodipin oder einer Therapie auf Atenolol-Basis) und entweder Atorvastatin 10 mg täglich (N = 5.168) oder Placebo (N = 5.137) behandelt.

Die Wirkung von Atorvastatin hinsichtlich der Reduktion des absoluten und des relativen Risikos war wie folgt:

Ereignis	Reduktion des relativen Risikos (%)	Anzahl an Ereignissen (Atorvastatin vs. Placebo)	Reduktion des absoluten Risikos ¹ (%)	P-Wert
KHK mit tödlichem Ausgang plus nicht-tödlicher MI	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Kardiovaskuläre Ereignisse und Revaskularisationsmaßnahmen insgesamt	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008

Koronare Ereignisse insgesamt	29 %	178 vs. 247	1,4 %	0,0006
----------------------------------	------	-------------	-------	--------

1: Basierend auf der Differenz der Rohdaten der Ereignisrate über den medianen Nachuntersuchungszeitraum von 3,3 Jahren.

KHK = Koronare Herzkrankheit; MI = Myokardinfarkt

Die Gesamt-Mortalität und die kardiovaskuläre Mortalität wurden nicht signifikant reduziert (185 vs. 212 Ereignisse, $p = 0,17$ und 74 vs. 82 Ereignisse, $p = 0,51$). In der Subgruppen-Analyse nach Geschlecht (81 % Männer, 19 % Frauen), wurde ein nützlicher Effekt von Atorvastatin bei Männern gesehen, aber ein solcher konnte nicht bei Frauen ermittelt werden, möglicherweise aufgrund der geringen Ereignisrate in der Frauen-Subgruppe. Die Gesamt-Mortalität und die kardiovaskuläre Mortalität waren zahlenmäßig bei den Frauen höher (38 vs. 30 und 17 vs. 12), jedoch war dies nicht statistisch signifikant. Bei der antihypertensiven Basistherapie gab es eine signifikante Behandlungsinteraktion. Der primäre Endpunkt (tödliche KHK plus nicht-tödlicher MI) durch Atorvastatin war bei mit Amlodipin behandelten Patienten (HR 0,47 (0,32–0,69), $p = 0,00008$) signifikant reduziert, jedoch nicht bei den mit Atenolol behandelten Patienten (HR 0,83 (0,59–1,17), $p = 0,287$).

Die Wirkung von Atorvastatin auf die tödliche und nicht-tödliche kardiovaskuläre Erkrankung wurde auch in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Multicenter-Studie, der “Collaborative Atorvastatin Diabetes Study” (CARDS), bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, im Alter von 40–75 Jahren, ohne frühere Krankengeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung, und mit Werten von LDL-Cholesterin $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) und Werten der Triglyceride $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Alle Patienten wiesen mindestens 1 der folgenden Risikofaktoren auf: Hypertonie, Rauchen zum Zeitpunkt der Studie, Retinopathie, Mikroalbuminurie oder Makroalbuminurie.

Die Patienten wurden über einen medianen Nachbehandlungszeitraum von 3,9 Jahren entweder mit Atorvastatin 10 mg täglich (N = 1,428) oder Placebo (N = 1,410) behandelt.

Die Wirkung von Atorvastatin hinsichtlich der Reduktion des absoluten und des relativen Risikos war wie folgt:

Ereignis	Reduktion des relativen Risikos (%)	Anzahl an Ereignissen (Atorvastatin vs. Placebo)	Reduktion des absoluten Risikos ¹ (%)	P-Wert
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (tödlicher und nicht-tödlicher akuter AMI, stummer MI, plötzlicher Tod durch KHK, instabile Angina pectoris, CABG, PTCA, Revaskularisation, Schlaganfall)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,0010
MI (tödlicher und nicht tödlicher AMI, stummer MI)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,0070
Schlaganfälle (tödlich und nicht tödlich)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

1: Basierend auf der Differenz der Rohdaten der Ereignisrate über den medianen Nachuntersuchungszeitraum von 3,9 Jahren.

AMI = akuter Myokardinfarkt; CABG = aortokoronarer Bypass; KHK = koronare Herzkrankheit; MI = Myokardinfarkt; PTCA = perkutane transluminale Koronarangioplastie.

Es gab keinen Nachweis eines Unterschiedes im Behandlungseffekt nach Geschlecht, Alter oder Ausgangswerten von LDL-Cholesterin der Patienten. Ein begünstigender Trend in Bezug auf die

Mortalitätsrate (82 Todesfälle in der Gruppe mit Placebo vs. 61 Todesfälle in der Gruppe mit Atorvastatin, $p = 0,0592$) wurde beobachtet.

Rezidivierender Schlaganfall

In der “Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels” (SPARCL)-Studie, wurden bei 4.731 Patienten, die innerhalb der vorangehenden 6 Monate einen Schlaganfall oder eine vorübergehende ischämische Attacke (TIA) erlitten und keine Krankengeschichte einer koronaren Herzerkrankung (KHK) hatten, die Wirkungen von Atorvastatin 80 mg täglich oder Placebo auf Schlaganfälle beurteilt. Die Patienten waren zu 60 % Männer, im Alter von 21–92 Jahren (Durchschnittsalter von 63 Jahren) und hatten durchschnittliche Ausgangswerte von LDL-Cholesterin von 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Die mittleren Werte von LDL-Cholesterin betrugen 73 mg/dl (1,9 mmol/l) während der Behandlung mit Atorvastatin und 129 mg/dl (3,3 mmol/l) während der Behandlung mit Placebo. Die mediane Nachfolgebehandlung dauerte 4,9 Jahre.

Atorvastatin 80 mg reduziert das Risiko des primären Endpunkts von tödlichen und nicht-tödlichen Schlaganfällen um 15 % (HR 0,85; 95 % CI, 0,72–1,00; $p = 0,05$ oder 0,84; 95 % CI, 0,71–0,99; $p = 0,03$ nach Anpassung an die Ausgangsfaktoren) verglichen mit Placebo. Die gesamte Mortalität aller Ursachen betrug 9,1 % (216/2,365) mit Atorvastatin vs. 8,9% (211/2,366) mit Placebo.

In einer *post-hoc* Analyse, reduzierte Atorvastatin 80 mg die Inzidenz eines ischämischen Schlaganfalls (218/2.365, 9,2 % vs. 274/2.366, 11,6 %, $p = 0,01$) und erhöhte die Inzidenz eines hämorrhagischen Schlaganfalls (55/2.365, 2,3 % vs. 33/2.366, 1,4 %, $p = 0,02$) verglichen mit Placebo.

- Das Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls war bei Patienten, die in die Studie mit einem früheren hämorrhagischen Schlaganfall eintraten, erhöht (7/45 bei Atorvastatin vs. 2/48 bei Placebo; HR 4,06; 95 % CI, 0,84–19,57) und das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls war zwischen den Gruppen ähnlich (3/45 bei Atorvastatin vs. 2/48 bei Placebo; HR 1,64; 95 % CI, 0,27–9,82).
- Das Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls war bei Patienten, die in die Studie mit einem früheren lakunären Infarkt eintraten, erhöht (20/708 bei Atorvastatin vs. 4/701 bei Placebo; HR 4,99; 95 % CI, 1,71–14,61), jedoch war das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls bei diesen Patienten auch (79/708 bei Atorvastatin vs. 102/701 bei Placebo; HR 0,76; 95 % CI, 0,57–1,02). Es ist möglich, dass das Risiko eines Schlaganfalls bei Patienten mit früherem lakunärem Infarkt, die Atorvastatin 80 mg/Tag erhalten, erhöht ist.

Die gesamte Mortalität aller Ursachen betrug 15,6 % (7/45) bei Atorvastatin vs. 10,4 % (5/48) in der Subgruppe von Patienten mit früherem hämorrhagischem Schlaganfall. Die gesamte Mortalität aller Ursachen betrug 10,9 % (77/708) bei Atorvastatin vs. 9,1 % (64/701) bei Placebo in der Subgruppe von Patienten mit früherem lakunärem Infarkt.

Kinder und Jugendliche

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren

Zur Erhebung der Pharmakokinetik, der Pharmakodynamik, der Sicherheit und Verträglichkeit von Atorvastatin wurde bei Kindern und Jugendlichen mit einer genetisch bestätigten heterozygoten familiären Hypercholesterinämie und einem Grund-LDL-C von ≥ 4 mmol/l eine 8-wöchige, nicht-verblindete Studie durchgeführt. Insgesamt wurden 39 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren in die Studie aufgenommen. Kohorte A umfasste 15 Kinder im Alter zwischen 6 und 12 Jahren im Tanner Stadium 1, Kohorte B 24 Kinder zwischen 10 und 17 Jahren ab Tanner Stadium ≥ 2 .

Die Anfangsdosis Atorvastatin waren 5 mg täglich als Kautablette in Kohorte A und 10 mg täglich in Tablettenform in Kohorte B. Die Dosis an Atorvastatin durfte verdoppelt werden wenn ein Proband den Ziel-LDL-C von < 3,35 mmol/l in Woche 4 nicht erreicht hatte und wenn Atorvastatin gut vertragen wurde.

Die Mittelwerte für LDL-C, VLDL-C und Apo B nahmen bei allen Probanden ab Woche 2 ab. Bei Probanden bei denen die Dosis verdoppelt wurde, konnte eine zusätzliche Herabsetzung bereits nach 2 Wochen bei der ersten Beurteilung nach der Dosissteigerung beobachtet werden. Die mittleren prozentuellen Abnahmen in den Lipidparametern waren für beide Kohorten ähnlich, unabhängig davon ob ein Proband bei der ursprünglichen Dosierung blieb oder diese verdoppelt wurde. In Woche 8 lag die durchschnittliche Abweichung vom Ausgangswert über den gesamten Dosierungsbereich betrachtet für LDL-C bei ungefähr 40% bzw. für TC bei 30%.

In einer zweiten offenen, einarmigen Studie wurden 271 männliche und weibliche Kinder mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) im Alter von 6 - 15 Jahren aufgenommen und für bis zu drei Jahre mit Atorvastatin behandelt. Für einen Einschluss in die Studie war eine bestätigte heterozygote familiäre Hypercholesterinämie erforderlich sowie ein Ausgangs-LDL-Cholesterinwert von ≥ 4 mmol/l (etwa 152 mg/dl). Die Studie umfasste 139 Kinder mit einem Tanner-Stadium 1 (generell im Altersbereich von 6 - 10 Jahren). Die Initialdosis von Atorvastatin (einmal täglich) war bei Kindern unter 10 Jahren 5 mg (Kautabletten). Bei Kindern im Alter ab 10 Jahren betrug die Initialdosis 10 mg Atorvastatin (einmal täglich). Alle Kinder konnten auf höhere Dosen titriert werden, um einen Zielwert für LDL-Cholesterin von > 3,35 mmol/l (130 mg/dl) zu erreichen. Die mittlere gewichtete Dosis für Kinder im Alter von 6 bis 9 Jahren betrug 19,6 mg und die mittlere gewichtete Dosis für Kinder im Alter ab 10 Jahren betrug 23,9 mg.

Der mittlere Ausgangswert ($\pm$ Standardabweichung) für LDL-Cholesterin war 6,12 (1,26) mmol/l, was etwa 233 (48) mg/dl entspricht. Die endgültigen Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle 3 dargestellt.

Die Daten ließen keine Auswirkungen des Arzneimittels auf die Parameter von Wachstum und Entwicklung (d. h. Körpergröße, Körpergewicht, BMI, Tanner-Stadium, Bewertung der Gesamtreifung und -entwicklung durch den Prüfarzt) bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH erkennen, die eine Behandlung mit Atorvastatin im Rahmen der 3-jährigen Studie erhielten. Es gab keine vom Prüfarzt beschriebenen Arzneimittelwirkungen auf Körpergröße, Körpergewicht, BMI nach Alter oder Geschlecht.

Tabelle 3 Lipidsenkende Wirkung von Atorvastatin bei männlichen und weiblichen Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (mmol/l)						
Zeitpunkt	N	GC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Baseline	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42(0,28)**
Monat 30	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*
Monat 36/Therapieende	240	5,12(0,86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0,41)	0,93(0,20)***
GC= Gesamtcholesterin; LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; HDL-C = High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; TG = Triglyzeride; Apo B = Apolipoprotein B; "Monat 36/Therapieende" umfasst sowohl die Daten für den Abschlussbesuch bei Patienten, die ihre Teilnahme vor dem vorgesehenen Zeitpunkt von 36 Monaten beendeten, als auch die Daten für die vollen 36 Monate bei Patienten, die ihre Teilnahme wie vorgesehen nach 36 Monaten beendeten; "*" = Monat 30 – die Zahl für diesen Parameter war 207; "***" = die Zahl für diesen Baseline-Parameter war 270; "****" = Monat 36/Therapieende – die Zahl für diesen Parameter war 243; "#" = g/l für Apo B.						

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren

Mit 187 Knaben und Mädchen (nach Menarche) im Alter von 10 bis 17 Jahren (Mittelwert 14,1 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (FH) oder schwerer Hypercholesterinämie wurde eine doppelblind, placebokontrollierte Studie durchgeführt auf die eine nicht-verblindeten Phase folgte. Die Probanden wurden randomisiert und zuerst Atorvastatin (n=140) und Placebos (n=47) für 26 Wochen verabreicht, danach erhielten alle Studienteilnehmer über 26 Wochen Atorvastatin. Die Dosis an Atorvastatin war 10 mg (einmal täglich) in den ersten 4 Wochen und wurde dann auf 20 mg erhöht, falls die LDL-C Werte über 3,36 mmol/l lagen. Atorvastatin reduzierte signifikant die Plasmawerte für Total-C, LDL-C, Triglyceride und Apolipoprotein B während der 26 Wochen der doppel-blind Phase. Der mittlere LDL-C Werte der während der 26 Wochen der doppel-blind Phase erreicht wurde betrug 3,38 mmol/l (Spannbreite: 1,81 – 6,26 mmol/l) im Atorvastatinarm, verglichen mit 5,91 mmol/l (Spannbreite: 3,93 – 9,96 mmol/l) im Placeboarm.

Eine weitere pädiatrische Studie (Atorvastatin versus Colestipol) mit Patienten im Alter von 10 bis 18 Jahren mit Hypercholesterinämie zeigte, dass Atorvastatin (N=25) verglichen mit Colestipol (N=31) eine signifikante Reduktion des LDL-C in Woche 26 ($p<0,05$) bewirkte.

Im Rahmen einer ‚compassionate use‘ Studie bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie (einschließlich homozygoter Cholesterinämie) wurden 46 pädiatrische Patienten untersucht, die mit Atorvastatin entsprechend ihres Ansprechverhaltens behandelt wurden (einige erhielten 80 mg Atorvastatin pro Tag). Die Studie dauerte 3 Jahre und der LDL-C wurde dabei um 36% verringert.

Die Langzeitwirkung einer Atorvastatintherapie in der Kindheit auf die Reduktion der Erkrankungs- und Sterberate im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

Die Europäische Arzneimittelagentur hat die Verpflichtung zur Meldung von Resultaten von Studien mit Atorvastatin bei Kindern von 0 bis weniger als 6 Jahre zur Behandlung von heterozygoter Hypercholesterinämie und bei Kindern von 0 bis weniger als 18 Jahre zur Behandlung von homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, kombinierter (gemischter) Hypercholesterinämie, primärer Hypercholesterinämie und zur Vorbeugung von kardiovaskulären Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten), aufgehoben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Atorvastatin wird nach oraler Verabreichung rasch resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) treten innerhalb von 1 bis 2 Stunden auf. Das Ausmaß der Resorption steigt proportional zur Dosis von Atorvastatin. Verglichen mit der oral verabreichten Lösung sind nach oraler Verabreichung 95 % bis 99 % der Atorvastatin Filmtabletten bioverfügbar. Die absolute Bioverfügbarkeit von Atorvastatin beträgt annähernd 12 % und die systemische Verfügbarkeit der die HMG-CoA-Reduktase hemmende Aktivität beträgt annähernd 30 %. Die geringe systemische Verfügbarkeit wird der präsystemischen Clearance in der Magen-Darm-Schleimhaut und/oder dem hepatischen First-pass-Metabolismus zugeschrieben.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Atorvastatin beträgt annähernd 381 l. Atorvastatin ist zu $\geq 98\%$ an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Atorvastatin wird durch Cytochrom P450 3A4 zu ortho- und parahydroxylierten Derivaten und verschiedenen Beta-Oxidationsprodukten metabolisiert. Abgesehen von anderen Stoffwechselwegen werden diese Produkte durch Glucuronidierung weiter metabolisiert. In vitro ist die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase durch ortho- und parahydroxylierte Metabolite äquivalent zu der von Atorvastatin. Annähernd 70 % der zirkulierenden Hemmaktivität für die HMG-CoA-Reduktase wird den aktiven Metaboliten zugeschrieben.

Elimination

Atorvastatin wird nach hepatischer und/oder extra-hepatischer Umwandlung primär über die Galle ausgeschieden. Jedoch scheint Atorvastatin keinem signifikanten entero-hepatischen Kreislauf zu unterliegen. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Atorvastatin aus dem Plasma beträgt bei Menschen annähernd 14 Stunden. Aufgrund des Beitrags der aktiven Metaboliten beträgt die Halbwertszeit für die Hemmaktivität der HMG-CoA-Reduktase annähernd 20 bis 30 Stunden. Atorvastatin ist ein Substrat der hepatischen Transporter OATP1B1 (organic aniontransporting polypeptide 1B1) and OATP1B3 (organic anion-transporting polypeptide 1B3). Metaboliten von Atorvastatin sind Substrate von OATP1B1. Atorvastatin wird außerdem als Substrat der Efflux-Transporter P-Glykoprotein (P-gp) und BCRP (breast cancer resistance protein) identifiziert, wodurch die intestinale Resorption und biliäre Ausscheidung von Atorvastatin begrenzt sein könnten.

Andere besondere Patientengruppen

- Ältere Patienten: Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten sind bei gesunden älteren Probanden höher als bei jungen Erwachsenen, während die lipidsenkenden Wirkung der in jüngeren Patientengruppen gesehenen vergleichbar war.
- Kinder und Jugendliche: In einer nicht-verblindeten 8-wöchigen Studie wurden pädiatrische Patienten (im Alter von 6 bis 17 Jahren) im Tanner Stadium 1 (N=15) und Tanner Stadium ≥ 2 (N=24) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und einem Anfang LDL-C ≥ 4 mmol/l mit 5 oder 10 mg Kautabletten bzw. 10 bis 20 mg Filmtabletten Atorvastatin einmal täglich behandelt. Das Körpergewicht war die einzige signifikante Kovariante im Atorvastatin-Population PK Modell. Die offensichtliche orale Clearance von Atorvastatin bei pädiatrischen Probanden war, bei allometrischer Skalierung anhand des Körpergewichts, ähnlich der von Erwachsenen. Im Dosierungsbereich von Atorvastatin und o-Hydroxyatorvastatin wurden übereinstimmende Abnahmen des LDL-C und des TC beobachtet.
- Geschlecht: Die Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten bei Frauen unterscheiden sich von denen bei Männern (Frauen: annähernd 20 % höher für die $C_{\max}$ und annähernd 10 % kleiner für die AUC). Diese Unterschiede waren nicht von klinischer Bedeutung; sie resultierten in keinen klinisch signifikanten Unterschieden in der lipidsenkenden Wirkung zwischen Männern und Frauen.
- Nierenfunktionsstörung: Eine Nierenerkrankung hat keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen oder die lipidsenkende Wirkung von Atorvastatin und seiner aktiven Metaboliten.
- Leberfunktionsstörung: Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten sind bei Patienten mit chronischer alkoholischer Lebererkrankung (Child-Pugh B) deutlich erhöht (annähernd das 16-fache der $C_{\max}$ und annähernd das 11-fache der AUC).
- SLCO1B1 Polymorphismus: Die hepatische Aufnahme aller HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, einschließlich Atorvastatin, erfordert den OATP1B1 Transporter. Bei Patienten mit einem SLCO1B1 Polymorphismus besteht das Risiko einer erhöhten Atorvastatin Exposition, die zu einem erhöhten Risiko einer Rhabdomyolyse führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Ein Polymorphismus im OATP1B1 kodierenden Gen (SLCO1B1c.521CC) bewirkt eine 2,4-fach höhere Atorvastatin-Exposition (AUC) als jene bei Individuen ohne dieser Genotypvariante (c.521TT). Eine genetisch bedingt beeinträchtigte hepatische Aufnahme von Atorvastatin ist bei

diesen Patienten ebenfalls möglich. Mögliche Auswirkungen auf die Wirksamkeit sind nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Serie von 4 in vitro Tests und einer in vivo Untersuchung konnte kein mutagenes oder klastogenes Potential für Atorvastatin festgestellt werden. Atorvastatin war bei Ratten nicht karzinogen, verursachte aber bei Mäusen in hohen Dosen (mit einem 6-11fach höheren AUC 0-24h als bei Menschen mit der höchsten empfohlenen Dosierung) hepatozelluläre Adenome bei Männchen und hepatozelluläre Karzinome bei Weibchen.

Es gibt Hinweise aus experimentellen Studien an Tieren, dass HMG-CoA-Reduktase-Hemmer die Entwicklung des Embryos oder Fetus beeinträchtigen können. Bei Ratten, Kaninchen und Hunden hatte Atorvastatin keine Wirkung auf die Fertilität und war nicht teratogen, bei Ratten und Kaninchen wurde allerdings bei maternal toxischen Dosen eine fetale toxische Wirkung beobachtet. Während einer Exposition der Muttertiere mit hohen Dosen an Atorvastatin war die Entwicklung der jungen Ratten verzögert und die nachgeburtliche Überlebensrate herabgesetzt. Bei Ratten gibt es Hinweise auf einen plazentalen Transfer. Bei Ratten sind die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin ähnlichen jenen in der Muttermilch. Es ist nicht bekannt, ob Atorvastatin oder seine Metabolite beim Menschen in die Muttermilch übergehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:

Mikrokristalline Cellulose
Natriumcarbonat
Maltose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Überzug:

Hypromellose (E 464)
Hydroxypropylcellulose
Triethylcitrat (E 1505)
Polysorbat 80
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Aluminium-Blisterpackungen.

Atorvastatin ratiopharm ist in Packungen zu 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 oder 200 Tabletten verfügbar.

HDPE-Flaschen mit einer Verschlusskappe aus Polypropylen, die Raum für ein Trockenmittel enthält. Atorvastatin ratiopharm ist in Packungsgrößen zu 50 oder 100 Tabletten verfügbar und als Multipack mit 100 Tabletten (2 Flaschen mit 50 Tabletten).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Atorvastatin ratiopharm 10 mg Filmtabletten: 1-29878
Atorvastatin ratiopharm 20 mg Filmtabletten: 1-29879
Atorvastatin ratiopharm 40 mg Filmtabletten: 1-29880
Atorvastatin ratiopharm 80 mg Filmtabletten: 1-29881

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13.12.2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12.01.2016

10. STAND DER INFORMATION

08.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig