ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atorvastatin 1A Pharma 10 mg - Filmtabletten
Atorvastatin 1A Pharma 20 mg - Filmtabletten
Atorvastatin 1A Pharma 40 mg - Filmtabletten
Atorvastatin 1A Pharma 80 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Atorvastatin (als Atorvastatincalcium Trihydrat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 25,9 mg Lactose (als Monohydrat)

Jede Filmtablette enthält 20 mg Atorvastatin (als Atorvastatincalcium Trihydrat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 51,8 mg Lactose (als Monohydrat)

Jede Filmtablette enthält 40 mg Atorvastatin (als Atorvastatincalcium Trihydrat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 103,6 mg Lactose (als Monohydrat)

Jede Filmtablette enthält 80 mg Atorvastatin (als Atorvastatincalcium Trihydrat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 207,1 mg Lactose (als Monohydrat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Atorvastatin 1A Pharma 10 mg – Filmtabletten
Weiße bis gebrochen weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit Prägung „A 10“ auf einer Seite und glatter Oberfläche auf der anderen Seite.

Atorvastatin 1A Pharma 20 mg – Filmtabletten
Weiße bis gebrochen weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit Prägung „A 20“ auf einer Seite und mit Bruchkerbe auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Atorvastatin 1A Pharma 40 mg – Filmtabletten
Weiße, bis gebrochen weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit Prägung „A 40“ auf einer Seite und mit Kreuzbruchkerbe auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Atorvastatin 1A Pharma 80 mg - Filmtabletten
Weiße, bis gebrochen weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit Prägung „A 80“ auf einer Seite und mit Kreuzbruchkerbe auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie:
Die Anwendung von Atorvastatin 1A Pharma ist zusätzlich zu einer Diät, zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel angezeigt, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erzielen.

Atorvastatin 1A Pharma ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie angezeigt - entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Aphärese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Der Patient soll vor der Anwendung von Atorvastatin 1A Pharma auf eine übliche Standard-Diät zur Senkung des Cholesterinspiegels eingestellt werden und diese Diät während der Behandlung mit Atorvastatin 1A Pharma fortsetzen.

Die Dosierung soll individuell entsprechend des Ausgangs-LDL-Cholesterinwertes, dem Ziel der Behandlung sowie dem Ansprechen des Patienten erfolgen.

Die übliche Anfangsdosierung beträgt 10 mg Atorvastatin 1-mal täglich. Die Dosis soll in Intervallen von 4 Wochen oder mehr angepasst werden. Die maximale Dosis beträgt 1mal täglich 80 mg.

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

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

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion
Atorvastatin 1A Pharma soll bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Atorvastatin 1A Pharma ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln
Bei Patienten, welche die Virostatika Elbasvir/Grazoprevir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion oder Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Infektion gemeinsam mit Atorvastatin einnehmen, soll 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 Letermovir gemeinsam mit Ciclosporin einnehmen, nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Ältere Patienten
Wirksamkeit und Verträglichkeit sind bei Patienten über 70 Jahre, bei Anwendung der empfohlenen Dosis, vergleichbar mit der Gesamtpopulation.

Pädiatrische Patienten
Hypercholesterinämie
Die Anwendung bei pädiatrischen Patienten soll nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung einer Hyperlipidämie bei Kindern durchgeführt werden, und die Patienten sollen zur Kontrolle des Therapieerfolges regelmäßig nachuntersucht 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 sollen individuell anhand des empfohlenen Therapieziels eingestellt werden. Dosisanpassungen sollen 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 Formen/Stärken können für diese Patientenpopulation besser geeignet sein.

Art der Anwendung
Atorvastatin 1A Pharma ist zur oralen Einnahme bestimmt. Die jeweilige Tagesdosis an Atorvastatin wird auf einmal verabreicht. Die Einnahme kann zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Atorvastatin 1A Pharma ist kontraindiziert bei Patienten:
- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, dauerhafter Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3fache des oberen Normalwertes
- die mit Virostatika Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion behandelt werden
- in der Schwangerschaft, während der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeignete Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktionsstörung
Leberfunktionstests sollten vor Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Bei Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung auftreten, sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Patienten, bei denen sich ein Transaminasenanstieg entwickelt, sollten bis zum Abklingen des Befunds beobachtet werden. Falls die Erhöhung der Transaminasen auf mehr als das 3fache des oberen Normwertes fortdauert, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie mit Atorvastatin 1A Pharma (siehe Abschnitt 4.8).
Bei Patienten die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren und / oder bei denen bereits eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist, sollte Atorvastatin 1A Pharma mit Vorsicht angewendet werden.

Prävention von Schlaganfällen durch aggressive Cholesterinsenkung (SPARCL)
In einer Post-hoc-Analyse für verschiedene Formen von Schlaganfall bei Patienten ohne koronare Herzkrankheit, die vor kurzem einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) gehabt hatten, zeigte sich bei Patienten mit einer Therapie mit Atorvastatin 80 mg eine höhere Inzidenz von hämorrhagischem Schlaganfall als mit Placebo. Dieses erhöhte Risiko wurde vor allem bei Patienten mit vorhergehendem hämorrhagischem Schlaganfall oder Lakunarinfarkt vor Eintritt in die Studie beobachtet. Bei Patienten mit vorhergehendem hämorrhagischen Schlaganfall oder Lakunarinfarkt ist das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Atorvastatin 80 mg unsicher, und das potenzielle Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall sollte vor Einleitung der Therapie sorgfältig berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Einfluss auf die Skelettmuskulatur
Wie andere HMG-CoA-Reduktasehemmer kann auch Atorvastatin in seltenen Fällen die Skelettmuskulatur beeinflussen und eine Myalgie, Myositis sowie eine Myopathie verursachen, die sich zu einer Rhabdomyolyse entwickeln kann, einem möglicherweise lebensbedrohlichen Zustand, der durch deutlich erhöhte Creatinkinase (CK)-Spiegel (> 10fache des oberen Normwertes), Myoglobinämie und Myoglobinurie mit möglichem Nierenversagen charakterisiert ist.

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, positiven anti-HMG-CoA-Reduktase-Antikörpern und Verbesserung mit 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 1A Pharma sollte bei einer Verschlimmerung der

Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

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

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

In solchen Situationen ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich, und es sollte eine klinische Überwachung erfolgen.
Wenn die CK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich (um mehr als das 5fache des oberen Normwertes) erhöht sind, sollte eine Therapie nicht begonnen werden.

Creatinphosphokinase-Bestimmung
Creatinkinase (CK) sollte nicht nach schweren körperlichen Anstrengungen oder bei Vorliegen von anderen möglichen Ursachen eines CK-Anstieges gemessen werden, da dies die Interpretation der Messwerte erschwert. Falls die CK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich erhöht sind (um mehr als das 5fache des oberen Normwertes), sollten zur Überprüfung innerhalb von 5 bis 7 Tagen erneute Bestimmungen durchgeführt werden.

Während der Behandlung

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

Begleittherapie mit anderen Arzneimitteln
Die Gefahr einer Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn Atorvastatin zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die den Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen könnten, wie etwa starken Hemmern von CYP3A4 oder Transportproteinen (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delaviridin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol,

Posaconazol, Letermovir und HIVProteasehemmer wie Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir, Tipranavir/Ritonavir etc.). Das Risiko für eine Myopathie kann auch bei gleichzeitiger Anwendung mit Gemfibrozil und anderen Fibraten, Virostatika zur Behandlung von Hepatitis C (HCV) (z. B. Boceprevir, Telaprevir, Elbasvir/Grazoprevir, Ledipasvir/Sofosbuvir), Erythromycin, Niacin, oder Ezetimib erhöht sein. Nach Möglichkeit sollten anstelle dieser Arzneimittel andere Therapien (ohne Wechselwirkungen) in Erwägung gezogen werden.

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, sollte ein vorübergehendes Absetzen von Atorvastatin 1A Pharma bei Patienten, die Daptomycin einnehmen, in Betracht gezogen werden. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung unvermeidbar ist, sollten die CK-Werte zwei bis drei Mal wöchentlich bestimmt werden, und die Patienten sollten engmaschig auf jegliche Anzeichen oder Symptome hin überwacht werden, die auf eine Myopathie hindeuten könnten.

In Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel mit Atorvastatin erforderlich ist, sind die Nutzen und Risiken einer solchen gemeinsamen Behandlung sorgfältig zu berücksichtigen. Wenn Patienten Arzneimittel erhalten, die die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen, wird eine niedrigere Maximaldosis von Atorvastatin empfohlen. Zusätzlich sollte im Falle einer gemeinsamen Anwendung mit starken CYP3A4-Hemmern eine niedrigere Initialdosis in Erwägung gezogen werden, und es wird eine entsprechende klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Atorvastatin darf nicht gemeinsam mit systemischen Darreichungsformen von Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach dem Absetzen einer Behandlung mit Fusidinsäure verabreicht werden. Bei Patienten, bei denen eine Anwendung von systemischer Fusidinsäure von entscheidender Bedeutung ist, sollte die Statintherapie für die gesamte Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure ausgesetzt werden. Es gibt einige Berichte über Rhabdomyolyse (darunter Fälle mit tödlichem Verlauf) bei Patienten, die Fusidinsäure und Statine gemeinsam verabreicht erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sind anzuhalten, eine sofortige ärztliche Beratung einzuholen, falls sie bei sich Symptome von Muskelschwäche, Muskelschmerzen oder Muskelempfindlichkeit feststellen.
Mit der Statintherapie kann sieben Tage nach der letzten Dosis von Fusidinsäure wieder begonnen werden.
In Ausnahmefällen, in denen eine längerfristige Anwendung von systemischer Fusidinsäure erforderlich ist, wie etwa bei der Behandlung schwerer Infektionen, sollte die Notwendigkeit einer gemeinsamen Anwendung von Atorvastatin und Fusidinsäure auf individueller Basis abgewogen werden, und diese muss unter engmaschiger medizinischer Überwachung erfolgen.

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 Geschlechtsreifung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Interstitielle Pneumonie
Mit einigen Statinen wurden vereinzelte Fälle von interstitieller Lungenkrankheit berichtet, vor allem bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Manifestationen können Dyspnoe, nichtproduktiver Husten und allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustands (Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber) zählen. Falls bei einem Patienten eine interstitielle Lungenerkrankung vermutet wird, sollte die Statintherapie abgesetzt 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/m², erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sind entsprechend der nationalen Richtlinien sowohl klinisch als auch biochemisch zu überwachen.

Atorvastatin 1A Pharma enthält Natrium
Atorvastatin 1A Pharma enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei".

Atorvastatin 1A Pharma enthält Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Begleitmedikationen auf Atorvastatin
Atorvastatin wird durch das Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 (CYP3A4) metabolisiert und ist ein Substrat 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 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 (siehe Abschnitt 5.2). Eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Inhibitoren von CYP3A4 oder Transportproteinen sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und zu einem erhöhten Risiko einer Myopathie führen. Dieses Risiko könnte auch bei gleichzeitiger Anwendung von Atorvastatin mit anderen Arzneimitteln, die eine Myopathie induzieren können wie etwa Fibrate und Ezetimib, erhöht sein (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Hemmstoffe des Cytochrom-P-450-Isoenzyms 3A4
Für starke CYP3A4-Hemmer konnte gezeigt werden, dass sie zu deutlich erhöhten Konzentrationen von Atorvastatin führen (siehe Tabelle 1 und nachstehende ausführlichere Angaben). Eine gemeinsame Anwendung von starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delaviridin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol einigen Virostatika zur Behandlung von HCV [z. B. Elbasvir/Grazoprevir] und HIV-Proteasehemmer wie Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir, etc.) sollte daher nach Möglichkeit vermieden werden. In Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel mit Atorvastatin nicht vermieden werden kann, sollten niedrigere Initialdosen und Maximaldosen von Atorvastatin in Erwägung gezogen werden und es wird eine entsprechende klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Tabelle 1).

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

CYP3A4-Induktoren
Die gemeinsame Anwendung von Atorvastatin mit Induktoren von Cytochrom P450 3A4 (z. B. Efavirenz, Rifampin, Johanniskraut) kann zu verschieden stark ausgeprägten Verminderungen der Plasmakonzentrationen von Atorvastatin führen. Aufgrund des dualen Wechselwirkungsmechanismus von Rifampin (Cytochrom P450 3A4 Induktion und Hemmung des hepatozytären Aufnahmetransportproteins OATP1B1) wird eine zeitgleiche gemeinsame Anwendung von Atorvastatin mit Rifampin empfohlen, da eine spätere Anwendung von Atorvastatin nach der Verabreichung von Rifampin mit einer signifikanten Reduktion der Plasmakonzentrationen von Atorvastatin in Verbindung gebracht wurde. Die Wirkung von Rifampin auf die Konzentration von Atorvastatin in Hepatozyten ist jedoch nicht bekannt, und falls eine gemeinsame Anwendung nicht vermieden werden kann, sollten die Patienten sorgfältig auf die Wirksamkeit der Behandlung überwacht werden.

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

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

Gemfibrozil/Fibrate
Die Anwendung von Fibraten ist gelegentlich mit muskelbezogenen Ereignissen einschließlich Rhabdomyolyse verbunden. Bei gleichzeitiger Gabe von Fibraten und Atorvastatin kann das Risiko für das Auftreten solcher Ereignisse erhöht sein. Falls eine gemeinsame Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die niedrigste Dosis von Atorvastatin, mit der das Behandlungsziel erreicht wird, eingesetzt werden und die Patienten sollten entsprechend überwacht werden. (siehe Abschnitt 4.4).

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

Colestipol
Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten waren bei gleichzeitiger Einnahme von Colestipol zusammen mit Atorvastatin erniedrigt (Verhältnis der Atorvastatin-Konzentration: 0,74). Die lipidsenkende Wirkung war jedoch bei gleichzeitiger Einnahme von Atorvastatin und Colestipol größer als bei Gabe der jeweiligen Arzneimittel alleine.

Fusidinsäure
Das Risiko einer Myopathie, einschließlich von Rhabdomyolyse, kann sich durch die Anwendung von systemischer Fusidinsäure gemeinsam mit Statinen erhöhen. Der Wirkmechanismus dieser Wechselwirkung (pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beides) ist derzeit nicht bekannt. Es gibt Berichte über Rhabdomyolyse (darunter einige Fälle mit tödlichem Ausgang) bei Patienten, die diese Kombination verabreicht erhielten.

Falls eine Behandlung mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, sollte die Behandlung mit Atorvastatin für die gesamte Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Colchicin
Obwohl keine Wechselwirkungsstudien von Atorvastatin mit Colchicin durchgeführt wurden, wurde, bei gleichzeitiger Gabe von Atorvastatin mit Colchicin, von Myopathie berichtet. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Atorvastatin gemeinsam mit Cholchizin verordnet wird.

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).

Wirkung von Atorvastatin auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel

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

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

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

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

Wechselwirkungen

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

Begleitmedikation und Dosisschema	**Atorvastatin**		
	Dosis (mg)	**Verhältnis der AUC[&]**	**Klinische Empfehlung[#]**

Tipranavir 500 mg b.i.d./Ritonavir 200 mg b.i.d., 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 nicht überschreiten. Klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Telaprevir 750 mg/8h, 10 Tage	20 mg einmal täglich	7,9	
Ciclopsporin 5,2 mg/kg/Tag, stabile Dosis	10 mg einmal täglich für 28 Tage	8,7	
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).
Lopinavir 400 mg b.i.d./ Ritonavir 100 mg b.i.d., 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 b.i.d., 9 Tage	80 mg einmal täglich für 8 Tage	4,4	
Saquinavir 400 mg b.i.d./ Ritonavir (300 mg b.i.d. von Tag 5-7, Erhöhung auf 400 mg b.i.d. am Tag 8), Tage 5-18, 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 b.i.d./ Ritonavir 100 mg b.i.d., 9 Tage	10 mg einmal täglich für 4 Tage	3,3	
Itraconazol, 200 mg einmal täglich, 4 Tage	40 mg Einzeldosis	3,3	
Fosamprenavir 700 mg b.i.d./ Ritonavir 100 mg b.i.d., 14 Tage	10 mg einmal täglich für 4 Tage	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg b.i.d., 14 Tage	10 mg einmal täglich für 4 Tage	2,3	
Nelfinavir 1250 mg b.i.d., 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 q.i.d., 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 q.i.d., 2 Wochen	10 mg einmal täglich für 2 Wochen	1,00	Keine spezifische Empfehlung

Colestipol 10 g b.i.d., 24 Wochen	40 mg einmal täglich für 8 Wochen	0,74**	Keine spezifische Empfehlung
Antazida-Suspension mit Magnesium- und Aluminiumhydroxiden, 30 ml q.i.d., 2 Wochen	10 mg einmal täglich für 4 Wochen	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 b.i.d., 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 t.i.d., 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.
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 Antorvastatin-Dosis eine Tagesdosis von 20 mg nicht überschreiten.

& 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.
b.i.d. = zweimal täglich; t.i.d. = dreimal täglich; q.i.d. = viermal täglich.

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

Atorvastatin und Arzneimittel Dosisschema	**Gemeinsam verabreichtes Arzneimittel**		
	Arzneimittel/Dosis (mg)	**Verhältnis der AUC &**	**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 BID/Ritonavir 200 mg BID, 7 Tage	1,08	Keine spezifische Empfehlung
10 mg, einmal täglich für 4 Tage	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 Tage	0,73	Keine spezifische Empfehlung
10 mg einmal täglich für 4 Tage	Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 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.
b.i.d. = zweimal täglich

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft
Atorvastatin 1A Pharma ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Sicherheit von Atorvastatin bei schwangeren Frauen ist bisher nicht belegt. Es wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit Atorvastatin bei schwangeren Frauen durchgeführt. Es gibt seltene Berichte über angeborene Anomalien nach einer intrauterinen Exposition mit HMG-CoA-Reduktasehemmern. Studien an Tieren zeigen Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Aus diesen Gründen soll Atorvastatin 1A Pharma bei Frauen, die schwanger sind, schwanger werden wollen oder vermuten, dass sie schwanger sind, nicht angewendet werden. Die Behandlung mit Atorvastatin 1A Pharma soll für die Dauer der Schwangerschaft oder bis zur eindeutigen Feststellung, dass die Frau nicht schwanger ist, abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Atorvastatin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Bei Ratten wurden in der Muttermilch ähnliche Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten wie im Plasma gemessen (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der Möglichkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen sollen Frauen, die Atorvastatin 1A Pharma anwenden, ihre Kinder nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3). Atorvastatin ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

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

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

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

Auf Basis von klinischen Studien sowie umfangreichen Erfahrungen im täglichen Einsatz wird in der nachstehenden Tabelle das Nebenwirkungsprofil von Atorvastatin dargestellt.

Die geschätzten Häufigkeitsangaben für Nebenwirkungen entsprechen folgenden Kategorien: häufig (≥1/100, < 1/10), gelegentlich (≥1/1.000, < 1/100), selten (≥1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>
Häufig: Nasopharyngitis

<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>
Selten: Thrombozytopenie

<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>
Häufig: Allergische Reaktionen
Sehr selten: Anaphylaxie

<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>
Häufig: Hyperglykämie
Gelegentlich: Hypoglykämie, Gewichtszunahme, Anorexie

<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>
Gelegentlich: Albträume, Schlaflosigkeit

<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>
Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Schwindel, Parästhesien, Hypästhesien, Dysgeusie, Amnesie
Selten: Periphere Neuropathie
Nicht bekannt: Myasthenia gravis

<u>Augenerkrankungen</u>
Gelegentlich: Verschwommenes Sehen
Selten: Sehstörungen
Nicht bekannt: okuläre Myasthenie

<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>
Gelegentlich: Tinnitus
Sehr selten: Hörverlust

<u>Gefäßerkrankungen</u>

Selten: Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
Häufig: Pharolaryngeale Schmerzen, Nasenbluten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Verstopfung, Blähungen, Dyspepsie, Übelkeit, Durchfall
Gelegentlich: Erbrechen, Ober- und Unterbauchschmerzen, Aufstoßen, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: Hepatitis
Selten: Cholestatischer Ikterus
Sehr selten: Leberinsuffizienz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Gelegentlich: Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus, Alopezie
Selten: Angioneurotisches Ödem, bullöses Exanthem (einschl. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse und Lichenoide Arzneimittelreaktion)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in Gliedmaßen, Muskelspasmen, Gelenkschwellung, Rückenschmerzen
Gelegentlich: Nackenschmerzen, Muskelermüdung
Selten: Myopathie, Myositis, Rhabdomyolyse, Muskelfaserriss, Tendinopathie manchmal mit Sehnenruptur als Komplikation
Sehr selten: Lupus-ähnliche Symptome
Nicht bekannt: immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Sehr selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Gelegentlich: Unwohlsein, Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, periphere Ödeme, Müdigkeit, Fieber

Untersuchungen
Häufig: abnormale Leberfunktionstests, Creatinkinase-Konzentration im Blut erhöht
Gelegentlich: positive Harnbefunde auf Leukozyten

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren wurde bei Patienten, die mit Atorvastatin behandelt wurden, ein Anstieg der Serumtransaminasen beobachtet. Diese Veränderungen waren normalerweise geringfügig und vorübergehend und führten zu keinem Behandlungsabbruch. Klinisch relevante Erhöhungen (um mehr als das 3fache des oberen Normwertes) der Transaminasen traten bei 0,8 % der Patienten unter Atorvastatin auf. Diese Erhöhungen waren dosisabhängig und bei allen Patienten reversibel.

Erhöhte Creatinkinase(CK)-Konzentrationen im Serum, die über dem 3fachen des oberen Normwertes lagen, wurden in klinischen Studien bei 2,5 % der Patienten unter Behandlung mit Atorvastatin beobachtet, ähnlich wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern. Werte über dem 10fachen des oberen Normwertes 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 Geschlechtsreifung 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:
- Störung der Sexualfunktion
- Depression
- Vereinzelte Fälle interstitieller Lungenkrankheit, 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/m², 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

Eine spezielle Behandlung bei Überdosierung mit Atorvastatin 1A Pharma ist nicht verfügbar. Bei Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt werden und es sollten, falls erforderlich, unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Leberfunktionstests sollten durchgeführt und die CPK-Werte im Serum überprüft werden. Da Atorvastatin zu einem hohen Anteil an Plasmaproteine gebunden wird, lässt eine Hämodialyse keine signifikante Beschleunigung der Atorvastatin-Clearance erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoA Reduktasehemmer, ATC-Code: C10AA05

Atorvastatin ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbestimmend die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym-A zu Mevalonat, dem Vorläufer von Sterolen einschließlich des Cholesterins. In der Leber werden Triglyzeride und Cholesterin in Very-Low-Density-

Lipoproteine (VLDL) eingebaut und zum weiteren Transport in periphere Gewebe an das Plasma abgegeben. Low-Density-Lipoproteine (LDL) entstehen aus VLDL und werden vorwiegend durch den Rezeptor mit hoher Affinität für LDL (LDL-Rezeptor) abgebaut.

Atorvastatin senkt die Konzentrationen von Plasma-Cholesterin und Lipoproteinen im Serum durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase und demzufolge der Cholesterinbiosynthese in der Leber und erhöht die Anzahl der hepatischen LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche, wodurch die Aufnahme und der Abbau von LDL beschleunigt wird.

Atorvastatin senkt die LDL-Produktion und die Anzahl von LDL-Teilchen. Atorvastatin bewirkt einen starken und anhaltenden Anstieg der LDL-Rezeptor-Aktivität, verbunden mit einer günstigen Veränderung in der Qualität der zirkulierenden LDL-Partikel. Atorvastatin bewirkt eine Reduktion der LDL-Cholesterinspiegel bei Patienten mit familiärer homozygoter Hypercholesterinämie, einer Patientenpopulation, die üblicherweise nicht auf lipidsenkende Arzneimittel anspricht.

In einer Dosis-Wirkungsstudie konnte gezeigt werden, dass Atorvastatin zu einer Erniedrigung der Konzentrationen von Gesamtcholesterin (um 30 bis 46 %), LDL-Cholesterin (um 41 bis 61 %), Apolipoprotein B (um 34 bis 50 %) und Triglyzeriden (um 14 bis 33 %) führt, und gleichzeitig in variablem Ausmaß die Konzentrationen von HDL-Cholesterin und Apolipoprotein-A-1 erhöht. Diese Ergebnisse treffen in gleichem Maß auf Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, nicht familiären Formen der Hypercholesterinämie sowie gemischter Hyperlipidämie einschließlich Patienten mit nicht Insulin-abhängigem Diabetes mellitus zu.

Die Senkung des Gesamt-Cholesterins, LDL-Cholesterins und Apolipoproteins B zeigte nachweislich eine Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse und kardiovaskulärer Todesfälle.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
In eine multizentrische, 8-wöchige, offene Compassionate-Use-Studie mit einer möglichen Verlängerungsphase von variabler Dauer wurden 335 Patienten aufgenommen, von denen 89 als Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie diagnostiziert waren. Bei diesen 89 Patienten betrug die mittlere prozentuelle Senkung von LDL-Cholesterin ungefähr 20%. Atorvastatin wurde in Dosen von bis zu 80 mg/Tag angewendet.

Atherosklerose
In der REVERSAL-Studie („Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study“ wurde die Wirkung einer intensiven Lipidsenkung mit 80 mg Atorvastatin mit der Wirkung einer Standard-Lipidsenkung mit 40 mg Pravastatin auf die koronare Atherosklerose mittels intravaskulärem Ultraschall (IVUS) während einer Koronar-Angiographie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit verglichen. Die Ultraschalluntersuchung wurde in dieser randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Multicenterstudie bei insgesamt 502 Patienten vor Behandlungsbeginn und nach 18 Monaten durchgeführt. In der Atorvastatin-Gruppe (n=253) war keine Progression der Atherosklerose festzustellen.

Die mediane, prozentuelle Veränderung des gesamten atherosklerotischen Plaquevolumens (primärer Endpunkt) gegenüber dem Ausgangswert betrug in der Atorvastatin-Gruppe – 0,4 % (p=0,98) und +2,7 % (p=0,001) in der Pravastatin-Gruppe (n=249). Die Unterschiede zwischen Atorvastatin und Pravastatin waren statistisch signifikant (p=0,02). Der Einfluss einer starken Lipidsenkung auf kardiovaskuläre Endpunkte (z. B. Notwendigkeit von Revaskularisierung, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Tod aufgrund KHK) wurde in dieser Studie nicht untersucht.

In der Atorvastatin-Gruppe verringerte sich das LDL-C von einem Ausgangswert von 150 mg/dl ± 28 (3,89 mmol/l ± 0,7) auf durchschnittlich 78,9 mg/dl ± 30 (2,04 mmol/l ± 0,8), in der Pravastatin-Gruppe von 150 mg/dl ± 26 (3,89 mmol/l ± 0,7) auf 110 mg/dl ± 26 (2,85 mmol/l ±

0,7) (p < 0,0001). Atorvastatin führte darüber hinaus auch zu einer signifikanten Abnahme des durchschnittlichen Gesamtcholesterins um 34,1 % (Pravastatin: -18,4 %, p < 0,0001), der durchschnittlichen
Triglyzeridspiegel um 20 % (Pravastatin: -6,8 %, p < 0,0009) sowie des mittleren Apolipoproteins B um 39,1 % (Pravastatin: -22,0 %, p < 0,0001). Atorvastatin erhöhte das mittlere HDL-C um 2,9 % (Pravastatin: +5,6 %, p = NS). Das CRP wurde in der Atorvastatin-Gruppe um durchschnittlich 36,4 % verringert, verglichen mit einer 5,2 %igen Verringerung in der Pravastatin-Gruppe (p < 0,0001).

Diese Studienergebnisse wurden mit einer 80-mg-Dosierung erreicht. Sie können daher nicht auf niedrigere Dosierungen extrapoliert werden.

Die Wirkung einer intensiven Lipidsenkung auf wichtige kardiovaskuläre Endpunkte wurde in dieser Studie nicht untersucht. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse aus bildgebenden Untersuchungen hinsichtlich der Primär- und Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen ist daher nicht bekannt.

Die Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile der beiden Behandlungsgruppen waren vergleichbar.

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

Das Sicherheitsprofil von Atorvastatin in der MIRACL-Studie entsprach den unter Abschnitt 4.8 gemachten Angaben.

Vorbeugung von kardiovaskulären Erkrankungen
In der ASCOT-LLA-Studie („Anglo-Skandinavien Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm“), einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie, wurde der Effekt von Atorvastatin auf eine koronare Herzkrankheit mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang untersucht. Bei den Patienten handelte es sich um Hypertoniker im Alter von 40 bis 79 Jahren, ohne vorangegangenen Herzinfarkt oder ohne vorangegangene Behandlung wegen Angina pectoris und mit einer Gesamtcholesterinkonzentration £ 251 mg/dl (6,5 mmol/l). Alle Patienten hatten mindestens drei der vorab definierten kardiovaskulären Risikofaktoren: männliches Geschlecht, Alter ≥ 55 Jahre, Rauchen, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit bei einem Verwandten ersten Grades, Quotient Gesamtcholesterinkonzentration/HDL-C >6, periphere Gefäßkrankheit, Linksherzhypertrophie, zerebrovaskuläre Ereignisse in der Anamnese, spezifische EKG-Veränderungen, Proteinurie/Albuminurie. Nicht bei allen eingeschlossenen Patienten konnte von einem hohen Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis ausgegangen werden.

Die Patienten erhielten eine antihypertensive Therapie (entweder auf der Basis von Amlodipin oder Atenolol) und entweder 10 mg Atorvastatin täglich (n = 5.168) oder Placebo (n = 5.137).

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

Ereignis	Relative Risikoreduktion (%)	Anzahl Ereignisse (Atorvastatin vs. Placebo)	Absolute Risikoreduktion[1] (%)	p-Wert
Koronare Herzkrankheit mit tödlichem Ausgang und nicht tödlicher Herzinfarkt	36%	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Alle kardiovaskulären Ereignisse und Revaskularisierungsmaßnahmen	20%	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
Alle Koronarereignisse	29%	178 vs. 247	1,4 %	0,0006

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

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

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

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

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

Ereignis	Relative Risikoreduktion (%)	Anzahl Ereignisse (Atorvastatin vs. Placebo)	Absolute Risikoreduktion[1] (%)	p-Wert
Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (akuter Herzinfarkt mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang, stummer Herzinfarkt, Tod durch koronare Herzkrankheit, instabile Angina pectoris, koronare Bypassoperation, perkutane	37%	83 vs. 127	3,2 %	0,0010

transluminale Koronarangioplastie, Revaskularisierungsmaßnahmen, Schlaganfall)				
Herzinfarkt (akuter Herzinfarkt mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang, stummer Herzinfarkt)	42%	38 vs. 64	1,9 %	0,0070
Schlaganfall mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang	48%	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

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

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

Rezidivierender Schlaganfall

In der SPARCL-Studie (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) wurde die Wirkung von Atorvastatin 80 mg täglich oder Placebo auf das Auftreten eines Schlaganfalls bei 4731 Patienten untersucht, die innerhalb der vorhergehenden 6 Monate einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) gehabt hatten und keine Anamnese mit koronarer Herzkrankheit (KHK) hatten. Die Patienten waren zu 60 % männlich, hatten ein Alter von 21 - 92 Jahren (Durchschnittsalter 63 Jahre) und wiesen einen durchschnittlichen LDL-C-Ausgangswert von 133 mg/dl (3,4 mmol/l) auf. Der mittlere LDL-C-Spiegel war 73 mg/dl (1,9 mmol/l) unter Behandlung mit Atorvastatin und 129 mg/dl (3,3 mmol/l) unter Behandlung mit Placebo. Die mediane Beobachtungsdauer war 4,9 Jahre.

Atorvastatin 80 mg reduzierte das Risiko für den primären Endpunkt mit Schlaganfall mit tödlichem oder nicht-tödlichem Ausgang um 15 % (HR [Hazard Ratio] 0,85; 95 % KI, 0,72 - 1,00; p = 0,05 oder 0,84; 95 % KI, 0,71 - 0,99; p = 0,03 nach Angleichung für Baseline-Faktoren) im Vergleich zu Placebo. Die Mortalität aus allen Ursachen betrug 9,1 % (216/2365) für Atorvastatin gegenüber 8,9 % (211/2366) für Placebo.

In einer Post-hoc-Analyse reduzierte Atorvastatin 80 mg die Inzidenz von ischämischem Schlaganfall (218/2365, 9,2 % vs. 274/2366, 11,6 %, p = 0,01) und erhöhte die Inzidenz von hämorrhagischem Schlaganfall (55/2365, 2,3 % vs. 33/2366, 1,4 %, p = 0,02) im Vergleich zu Placebo.

- Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall war bei Patienten erhöht, die mit einem vorhergehenden hämorrhagischen Schlaganfall in die Studie aufgenommen wurden (7/45 für Atorvastatin vs. 2/48 für Placebo; HR 4,06; 95 % KI, 0,84 - 19,57) und das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall war für die beiden Gruppen ähnlich (3/45 für Atorvastatin vs. 2/48 für Placebo; HR 1,64; 95 % KI, 0,27 - 9,82).

- Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall war bei Patienten erhöht, die mit einem vorhergehenden Lakunarinfarkt in die Studie aufgenommen wurden (20/708 für Atorvastatin vs. 4/701 für Placebo; HR 4,99; 95 % KI, 1,71 - 14,61), aber das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall war bei diesen Patienten vermindert (79/708 für Atorvastatin vs. 102/701 für Placebo; HR 0,76; 95 % KI, 0,57 - 1,02). Es ist möglich, dass das Nettorisiko für einen Schlaganfall bei Patienten mit vorhergehendem Lakunarinfarkt, die Atorvastatin 80 mg pro Tag erhalten, erhöht ist.

Die Mortalität aus allen Ursachen betrug 15,6 % (7/45) für Atorvastatin versus 10,4 % (5/48) in der Subgruppe von Patienten mit vorhergehendem hämorrhagischen Schlaganfall. In der Subgruppe mit vorhergehendem Lakunarinfarkt betrug die Mortalität aus allen Ursachen für Atorvastatin 10,9 % (77/708) versus 9,1 % (64/701) für Placebo.

Kinder und Jugendliche

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

Bei Kindern und Jugendlichen mit einer genetisch bestätigten heterozygoten familiären Hypercholesterinämie und einem Ausgangs-LDL-C ³ 4 mmol/l wurde eine achtwöchige offene Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Sicherheit und Verträglichkeit von Atorvastatin durchgeführt. Insgesamt wurden 39 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren eingeschlossen. In der Kohorte A waren 15 Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahre und dem Tanner-Stadium 1, und in der Kohorte B waren 24 Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahre und dem Tanner-Stadium ³ 2.

In der Kohorte A betrug die Initialdosis von Atorvastatin 5 mg täglich als Kautablette und in der Kohorte B 10 mg täglich als Filmtablette. Wenn ein Teilnehmer nach vier Wochen den LDL-C-Zielwert von < 3,35 mmol/l nicht erreicht hatte und Atorvastatin gut vertragen wurde, konnte die Atorvastatindosis verdoppelt werden.

Ab der zweiten Woche gingen die Mittelwerte für LDL-C, Gesamtcholesterin, VLDL-C und Apo B bei allen Studienteilnehmern zurück. Bei den Personen, bei denen die Dosis verdoppelt wurde, wurde bereits zwei Wochen nach der Dosiserhöhung, bei der ersten Kontrolle, ein weiterer Rückgang beobachtet. Der durchschnittliche prozentuelle Rückgang der Lipidparameter war in beiden Kohorten ähnlich, unabhängig davon, ob die Initialdosis beibehalten oder verdoppelt wurde. In der achten Woche betrug der durchschnittliche Rückgang gegenüber dem Ausgangswert für LDL-C und Gesamtcholesterin ca. 40 % bzw. 30 % bei allen Dosierungen.

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 (± 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.

Lipidsenkende Wirkung von Atorvastatin bei männlichen und weiblichen Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (mmol/l)						
Zeitpunkt	N	GC (SD)	LDL-C (SD)	HDL-C (SD)	TG (SD)	Apo B (SD)#

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; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); 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 ApoB.						

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

In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie, die in eine offene Phase überging, wurden 187 Jungen und Mädchen nach der Menarche im Alter von 10 bis 17 Jahren (14,1 Jahre im Durchschnitt), die an heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder einer schweren Hypercholesterinämie litten, für 26 Wochen auf Atorvastatin (n = 140) oder Placebo (n = 47) randomisiert und erhielten anschließend alle Atorvastatin für weitere 26 Wochen. Die Dosis betrug 10 mg Atorvastatin einmal täglich für die ersten vier Wochen und wurde auf 20 mg erhöht, wenn das LDL-C > 3,36 mmol/l war. In der 26-wöchigen Doppelblindphase führte Atorvastatin zu einem signifikanten Abfall der Plasmaspiegel von Gesamtcholesterin, LDL-C, Triglyzeriden und Apolipoprotein B. Die durchschnittlichen LDL-C-Werte in der 26-wöchigen Doppelblindphase lagen bei 3,38 mmol/l (Bereich: 1,81 bis 6,26 mmol/l) in der Atorvastatingruppe und 5,91 mmol/l (Bereich: 3,93 bis 9,96 mmol/l) unter Placebo.

Eine weitere Kinderstudie mit Atorvastatin im Vergleich zu Colestipol bei Patienten mit Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 18 Jahren zeigte, dass in der Woche 26 Atorvastatin (n = 25) im Vergleich zu Colestipol (n = 31) zu einem signifikanten ($p < 0,05$) Abfall des LDL-C führte.

In einer Compassionate-Use-Studie wurden Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie (einschließlich homozygoter Hypercholesterinämie) behandelt. Darunter waren auch 46 pädiatrische Patienten, die mit Atorvastatin behandelt und entsprechend dem therapeutischen Ansprechen titriert wurden (einige Patienten erhielten 80 mg pro Tag). Die Studie ging über drei Jahre und das LDL-Cholesterin wurde um 36 % gesenkt.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

präsystemischen Clearance in der gastrointestinalen Mukosa und/oder einem First-Pass-Metabolismus in der Leber zugeschrieben.

Verteilung
Das mittlere Verteilungsvolumen von Atorvastatin beträgt ca. 381 Liter. Atorvastatin wird zu mindestens 98 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation
Atorvastatin wird von Cytochrom-P-450-Isoenzym 3A4 zu ortho- und parahydroxylierten Derivaten und verschiedenen Beta-Oxidationsprodukten metabolisiert. Diese Produkte werden unter anderem durch Glucuronidierung weiter metabolisiert. *In vitro* ist die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase durch ortho-und parahydroxylierte Metaboliten und durch Atorvastatin äquivalent. Annähernd 70 % der zirkulierenden Hemmaktivität für die HMG-CoA-Reduktase wird den aktiven Metaboliten zugeschrieben.

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

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.

Spezielle Patientengruppen

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

Kinder und Jugendliche
In einer offenen Studie über acht Wochen wurden pädiatrische Patienten (Alter: sechs bis 17 Jahre) im Tanner Stadium 1 (n = 15) und Tanner Stadium ³ 2 (n = 24) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und einem Ausgangswert für LDL-C ³ 4 mmol/l entweder mit 5 oder 10 mg Atorvastatin täglich als Kautablette oder mit 10 bis 20 mg Atorvastatin täglich als Filmtablette behandelt.
Das Körpergewicht war die einzige signifikante Kovariate im populationspharmakokinetischen Modell von Atorvastatin. Nach allometrischer Skalierung nach Körpergewicht schien die offensichtliche orale Clearance von Atorvastatin bei pädiatrischen Patienten ähnlich zu sein wie bei Erwachsenen. Über den gesamten Konzentrationsbereich von Atorvastatin und O-Hydroxyatorvastatin wurde eine übereinstimmende Abnahme von LDL-C und Gesamtcholestrin beobachtet.

Geschlecht
Die Konzentrationen von Atorvastatin und seiner aktiven Metaboliten unterscheiden sich bei Frauen (ungefähr 20 % höherer Cmax und ca. 10 % geringerer AUC-Wert) von denen bei Männern. Diese Unterschiede hatten keine klinische Bedeutung; es resultierten daraus keine

klinisch signifikanten Unterschiede in der Wirkung auf die Lipide zwischen Männern und Frauen.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Eine Erkrankung der Nieren hat keinen Einfluss auf die Plasmaspiegel von Atorvastatin und seiner aktiven Metaboliten oder auf ihre Wirkungen auf die Lipide.

Eingeschränkte Leberfunktion
Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seiner aktiven Metaboliten sind bei Patienten mit einer chronischen, durch Alkohol bedingten Lebererkrankung (Child-Pugh B) deutlich erhöht (Cmax etwa 16fach und AUC etwa 11fach).

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Atorvastatin zeigte in 4 *In-vitro*-Tests und einer *In-vivo*-Untersuchung kein mutagenes und klastogenes Potenzial. Atorvastatin erwies sich bei Ratten als nicht kanzerogen, allerdings wurden bei Mäusen bei hohen Dosen (die zum 6- bis 11fachen der beim Menschen mit der höchsten empfohlenen Dosis erreichten AUC (0 - 24 Std.) führten) hepatozelluläre Adenome bei männlichen Tieren und hepatozelluläre Karzinome bei weiblichen Tieren festgestellt.
Es liegen aus tierexperimentellen Studien Hinweise dafür vor, dass HMG-CoA-Reduktasehemmer die Entwicklung von Embryos oder Föten beeinflussen könnten. Bei Ratten, Kaninchen und Hunden hatte Atorvastatin keinen Einfluss auf die Fertilität und war nicht teratogen; allerdings wurde bei für die Muttertiere toxischen Dosen eine fötale Toxizität bei Ratten und Kaninchen festgestellt. Die Entwicklung der Jungtiere bei Ratten war verzögert und das postnatale Überleben war reduziert bei Exposition der Muttertiere mit hohen Dosen von Atorvastatin. Bei Ratten liegen Hinweise für eine Plazentapassage vor. Bei Ratten sind die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin ähnlich wie die Konzentration in der Muttermilch. Es ist nicht bekannt, ob Atorvastatin oder seine Metaboliten in die Muttermilch beim Menschen übergehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Calciumcarbonat
Lactose (als Monohydrat)
Croscarmellose-Natrium
Hydroxypropylcellulose
Polysorbat 80
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose
Macrogol 6000
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

HDPE Flasche
Nach Anbruch des Behälters: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in Aluminium/Aluminium-Blister oder in PVC/PE/PVDC/Aluminium Blister in einem Umkarton oder in HDPE Flaschen mit Schraubdeckel mit darin enthaltenem Trocknungsmittel verpackt.

Packungsgrößen:
Aluminium/Aluminium-Blister:
7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 42, 49, 50, 56, 60, 63, 70, 77, 84, 90, 91, 98, 100 Filmtabletten

PVC/PE/PVDC/Aluminium Blister:
10/20/40 mg Filmtabletten: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 42, 49, 50, 56, 60, 63, 70, 90, 100
80 mg Filmtabletten: 10, 20, 30, 50, 60, 70, 90

HDPE Flaschen:
100, 250 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

1-29379
1-29380
1-29381
1-29382

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
Atorvastatin 1A Pharma 10 mg – Filmtabletten: 21.07.2010
Atorvastatin 1A Pharma 20/40/80 mg – Filmtabletten: 27.07.2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14.06.2014

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig