ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atorvacor 10 mg Filmtabletten
Atorvacor 20 mg Filmtabletten
Atorvacor 40 mg Filmtabletten
Atorvacor 80 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Atorvacor 10 mg Filmtablette enthält 48,23 mg Lactose-Monohydrat entsprechend 45,85 mg Lactose.
Jede Atorvacor 20 mg Filmtablette enthält 96,46 mg Lactose-Monohydrat entsprechend 91,63 mg Lactose.
Jede Atorvacor 40 mg Filmtablette enthält 192,92 mg Lactose-Monohydrat entsprechend 183,27 mg Lactose.
Jede Atorvacor 80 mg Filmtablette enthält 385,84 mg Lactose-Monohydrat entsprechend 366,53 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Atorvacor 10 mg Filmtabletten
Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung „10“ auf der anderen Seite. Durchmesser: 7 mm ± 0,2 mm.
Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Filmtablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Atorvacor 20 mg Filmtabletten
Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung „20“ auf der anderen Seite. Durchmesser: 9,0 mm ± 0,2 mm.
Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Atorvacor 40 mg Filmtabletten
Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung „40“ auf der anderen Seite. Durchmesser: 11,0 mm ± 0,3 mm.
Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Atorvacor 80 mg Filmtabletten
Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung „80“ auf der anderen Seite. Durchmesser: 13,0 mm ± 0,3 mm.
Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie
Die Anwendung von Atorvacor ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apolipoprotein B- und Triglyzeridspiegel 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 erbringen.

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der Patient ist vor der Anwendung von Atorvacor auf eine übliche Diät zur Senkung von Cholesterin einzustellen und diese Diät muss während der Behandlung mit Atorvacor fortgesetzt werden.

Die Dosierung hat individuell entsprechend des Ausgangs-LDL-Cholesterinwerts, des Zieles der Therapie sowie des Ansprechens des Patienten zu erfolgen.

Die übliche Anfangsdosierung beträgt 10 mg Atorvastatin einmal täglich. Die Dosierung wird in Intervallen von 4 Wochen oder mehr angepasst. Die maximale Dosierung beträgt einmal täglich 80 mg.

Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte (gemischte) Hyperlipidämie
In der überwiegenden Anzahl der Fälle sprechen die Patienten auf einmal täglich Atorvacor 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 Atorvacor 10 mg täglich. Anpassungen der Dosierung sind individuell in Abständen von 4 Wochen bis zu einer Dosierung von täglich 40 mg durchzuführen. 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 Atorvastatindosis 10 bis 80 mg pro Tag (siehe Abschnitt 5.1). Atorvastatin ist bei diesen Patienten als Ergänzung zu anderen lipidsenkenden Behandlungsmöglichkeiten (z.B. LDL-Apherese) anzuwenden oder falls diese Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.

Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion
Atorvacor ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Atorvacor ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Gemeinsame Anwendung 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 für die empfohlenen Dosierungen sind bei Patienten über 70 Jahre vergleichbar mit der Gesamtpopulation.

Kinder und Jugendliche

Hypercholesterinämie
Die Anwendung bei pädiatrischen Patienten ist nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung einer Hyperlipidämie bei Kindern durchzuführen, und die Patienten sind zur Kontrolle des Therapiefortschritts regelmäßig zu untersuchen.
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 werden individuell anhand des empfohlenen Therapieziels eingestellt. Dosisanpassungen erfolgen in Zeitabständen von 4 Wochen oder mehr. Die Dosistitration auf 80 mg täglich wird durch Studiendaten von 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 Darreichungsformen/Stärken können für diese Patientenpopulation besser geeignet sein.

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

4.3 Gegenanzeigen

Atorvacor 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 3-fache des oberen Normalwerts
- in der Schwangerschaft, während der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeignete Verhütungsmethode 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

Leberfunktionsstörung
Leberfunktionstests sind vor Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen durchzuführen. Bei Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung auftreten, sind Leberfunktionstests durchzuführen. Patienten, bei denen sich ein Transaminasenanstieg entwickelt, sind bis zum Abklingen des Befunds zu beobachten. Falls die Erhöhung der Transaminasen auf mehr als das 3fache des oberen Normwerts fortdauert, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie mit Atorvacor (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren und/oder bei denen bereits eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist, ist Atorvacor mit Vorsicht anzuwenden.

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 ist vor Einleitung der Therapie sorgfältig zu berücksichtigen (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 Normwerts), 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-Creatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen, positiven anti-HMG-CoA-Reduktase-Antikörpern und Verbesserung mit Immunsuppressiva, fortbestehen.

Vor Behandlungsbeginn
Atorvastatin ist mit Vorsicht bei Patienten zu verschreiben, bei denen prädisponierende Faktoren für das Auftreten von Rhabdomyolysen vorliegen. Messungen der Creatinkinase-Aktivität sind vor Beginn einer Statintherapie bei Vorliegen der folgenden Risikofaktoren bzw. Erkrankungen vorzunehmen:
- Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- Hypothyreose
- erbliche Myopathien in der Eigen- oder Familienanamnese
- Muskulär-toxische Komplikationen im Zusammenhang mit der Gabe eines Statins oder Fibrats in der Anamnese
- Lebererkrankungen in der Vorgeschichte und/oder erheblicher Alkoholkonsum
- ältere Patienten (> 70 Jahre). Bei diesen ist die Notwendigkeit einer solchen Messung zu

erwägen, wenn weitere prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer Rhabdomyolyse vorliegen.
- Situationen, in den eine Erhöhung der Plasmaspiegel auftreten kann, wie etwa 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 soll eine klinische Überwachung erfolgen.
Wenn die CK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich (um mehr als das 5fache des oberen Normwerts) erhöht sind, soll eine Therapie nicht begonnen werden.

Creatinkinase Bestimmung
Creatinkinase (CK) soll 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), sind zur Überprüfung innerhalb von 5 bis 7 Tagen erneute Bestimmungen durchzuführen.

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, ist die CK-Aktivität zu messen. Wenn diese wesentlich (> 5fache des oberen Normwerts) erhöht ist, ist die Therapie abzubrechen.
- Bei anhaltenden und starken Muskelbeschwerden ist auch dann ein Abbruch der Therapie zu erwägen, wenn die CK-Werte nicht wesentlich erhöht sind (≤ 5fache des oberen Normwerts).
- 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 Normwerts) 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 HIV-Proteasehemmer 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 sind anstelle dieser Arzneimittel andere Therapien (ohne Wechselwirkungen) in Erwägung zu ziehen.

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 ist im Falle einer gemeinsamen Anwendung mit starken CYP3A4-Hemmern eine niedrigere Initialdosis in Erwägung zu ziehen, und es wird eine entsprechende klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von HMG-CoA-Reduktasehemmern (z.B. Atorvastatin) und Daptomycin kann das Risiko für eine 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 Atorvacor 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 soll 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, ist die Statintherapie für die gesamte Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure auszusetzen. 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, ist die Notwendigkeit einer gemeinsamen Anwendung von Atorvastatin und Fusidinsäure auf individueller Basis abzuwägen, 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 Lungenkrankheit
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, ist die Statintherapie abzusetzen.

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 soll keinen Grund für einen Abbruch der Statintherapie darstellen. Gefährdete Patienten (Nüchternglukose 5,6 bis 6,9 mmol/l; BMI > 30 kg/m^2, erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sind entsprechend den nationalen Leitlinien sowohl klinisch als auch biochemisch zu überwachen.

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

Sonstige Bestandteile
Atorvacor enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 für eine 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 Abschnitte 4.3 und 4.4).

CYP3A4-Hemmer
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.) sind daher nach Möglichkeit zu vermeiden. In Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel mit Atorvastatin nicht vermieden werden kann, sind niedrigere Initialdosen und Maximaldosen von Atorvastatin in Erwägung zu ziehen 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, sind die Patienten sorgfältig auf die Wirksamkeit der Behandlung zu überwachen.

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, ist die niedrigste Dosis von Atorvastatin, mit der das Behandlungsziel erreicht wird, einzusetzen und die Patienten sind entsprechend zu überwachen. (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 Atorvacor erniedrigt (Verhältnis der Atorvastatin-Konzentration: 0,74). Die lipidsenkende Wirkung war jedoch bei gleichzeitiger Einnahme von Atorvacor und Colestipol größer als bei Gabe der jeweiligen Arzneimittel alleine.

Fusidinsäure
Das Risiko für eine Myopathie, einschließlich einer 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, ist die Behandlung mit Atorvastatin für die gesamte Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure abzusetzen (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 ist nur mit Vorsicht zusammen mit Colchicin zu verschreiben.

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, sind deshalb entsprechend zu überwachen.

Orale Kontrazeptiva
Die gleichzeitige Einnahme von Atorvacor 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, ist bei Patienten die Cumarin-Antikoagulanzien erhalten, die Prothrombinzeit vor Beginn von Atorvastatin und in den ersten Phasen der Therapie häufig genug zu bestimmen, 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 sind auch bei Kindern zu beachten.

Arzneimittelwechselwirkungen

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

Begleitmedikation 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

Begleitmedikation und Dosisschema	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	**AUC-Verhältnis[&]**	**Klinische Empfehlung[#]**
Clarithromycin 500 mg zweimal täglich, 9 Tage	80 mg einmal täglich für 8 Tage	4,5	Atorvastatin empfohlen. Bei Atorvastatin-Dosen über 20 mg ist klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
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, soll 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, soll die Antorvastatin-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.

Begleitmedikation und Dosisschema	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	**AUC-Verhältnis[&]**	**Klinische Empfehlung[#]**
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 Aluminium-hydroxiden, 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 2,5-fache und die AUC von aktiven HMG-CoA-Reduktasehemmern (Atorvastatin und Metaboliten) um das 1,3-fache.

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

Tabelle 2: Wirkung von Atorvastatin auf die Pharmakokinetik von gemeinsam verabreichten 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, sind entsprechend zu überwachen
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 müssen während der Behandlung geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft
Atorvacor 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 zeigten eine 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 hat das Absetzen von lipidsenkenden Arzneimitteln während der Schwangerschaft nur geringen Einfluss auf das Langzeitrisiko in Verbindung mit primärer Hypercholesterinämie.

Aus diesen Gründen darf Atorvacor bei Frauen, die schwanger sind, schwanger werden wollen, oder vermuten, dass sie schwanger sind, nicht angewendet werden. Die Behandlung mit Atorvacor ist für die Dauer der Schwangerschaft oder bis zur eindeutigen Feststellung, dass die Frau nicht schwanger

ist, abzusetzen (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 dürfen Frauen, die Atorvacor anwenden, ihre Kinder nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3). Atorvastatin ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

Atorvacor hat einen zu vernachlässigenden 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 (8755 mit Atorvastatin vs. 7311 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 Atorvacor 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Nasopharyngitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Allergische Reaktionen
	Sehr selten	Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hyperglykämie
	Gelegentlich	Hypoglykämie, Gewichtszunahme, Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Albträume, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Schwindel, Parästhesien, Hypästhesien, Dysgeusie, Amnesie
	Selten	Periphere Neuropathie
	Nicht bekannt	Myasthenia gravis
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Verschwommenes Sehen
	Selten	Sehstörungen
	Nicht bekannt	Okuläre Myasthenie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
	Sehr selten	Hörverlust

Gefäßerkrankungen	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 und toxische epidermale Nekrolyse), lichenoide Arzneimittelreaktion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in Gliedmaßen, Muskelspasmen, Gelenkschwellung, Rückenschmerzen
	Gelegentlich	Nackenschmerzen, Muskelermüdung
	Selten	Myopathie, Myositis, Rhabdomyolyse, Muskelriss, Tendinopathie manchmal mit Sehnenruptur als Komplikation
	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, 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 Atorvacor 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 Normwerts) der Transaminasen traten bei 0,8 % der Patienten unter Atorvacor auf. Diese Erhöhungen waren dosisabhängig und bei allen Patienten reversibel.
Erhöhte Creatinkinase (CK)-Konzentrationen im Serum, die über dem 3fachen des oberen Normwerts

lagen, wurden in klinischen Studien bei 2,5 % der Patienten unter Behandlung mit Atorvacor beobachtet, ähnlich wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern. Werte über dem 10fachen des oberen Normwerts traten bei 0,4 % der mit Atorvacor 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 hängt vom Vorhandensein von Risikofaktoren (Nüchternglucose ≥ 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 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 Atorvacor ist nicht verfügbar. Bei Überdosierung ist der Patient symptomatisch zu behandeln und es sind, falls erforderlich, unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Leberfunktionstests sind durchzuführen und die CK-Werte im Serum sind zu überprüfen. 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 Hemmer der HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbestimmend die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Coenzym-A zu Mevalonat, dem Vorläufer von Sterolen, einschließlich des Cholesterins. In der Leber werden Triglyzeride und Cholesterin in Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL) eingebaut und zum weiteren Transport in periphere Gewebe an das Plasma abgegeben. Low-Density-Lipoproteine (LDL) entstehen aus VLDL und werden vorwiegend durch den Rezeptor mit hoher Affinität für LDL (LDL-Rezeptor) abgebaut.

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

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

In einer Dosis-Wirkungsstudie konnte gezeigt werden, dass Atorvastatin zu einer Erniedrigung der Konzentrationen von Gesamtcholesterin (um 30–46 %), LDL-Cholesterin (um 41–61 %), Apolipoprotein B (um 34–50 %) und Triglyzeriden (um 14–33 %) führt, und gleichzeitig in variablem Ausmaß die Konzentrationen von HDL-Cholesterin und Apolipoprotein A1 erhöht. Diese Ergebnisse treffen in gleichem Maß auf Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, nicht familiären Formen der Hypercholesterinämie sowie gemischter Hyperlipidämie einschließlich Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus zu.

Die Senkung des Gesamtcholesterins, LDL-Cholesterins und Apolipoproteins B zeigte nachweislich eine Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse und kardiovaskuläre Todesfälle.

<u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u>
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.

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

Die mediane, 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 Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile der beiden Behandlungsgruppen waren vergleichbar.

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.

Akutes Koronarsyndrom

In der MIRACL-Studie wurde 80 mg Atorvastatin bei 3.086 Patienten (Atorvastatin n = 1.538, Placebo n = 1.548) mit akutem Koronarsyndrom (Non-Q-wave-Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris) untersucht. Die Behandlung wurde 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 Endpunkts (Tod jeglicher Ursache, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Herzstillstand mit Reanimation oder Angina pectoris mit Hinweis auf eine zugrundeliegende 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 zugrundeliegende Myokardischämie um 26 % ($p = 0,018$). Die anderen sekundären Endpunkte erreichten für sich alleine keine statistische Signifikanz (Insgesamt: Placebo: 22,2 %, Atorvastatin: 22,4 %).

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

Vorbeugung von kardiovaskulären Erkrankungen

In der ASCOT-LLA-Studie („Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm“), einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten 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 1. 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 Risiko-reduktion (%)	Anzahl Ereignisse (Atorvastatin vs. Placebo)	Absolute Risiko-reduktion[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, placebokontrollierten 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 Risiko-reduktion (%)	Anzahl der Ereignisse (Atorvastatin vs. Placebo)	Absolute Risiko-reduktion[1] (%)	p-Wert
Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (akuter Herzinfarkt mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang, stummer Herzinfarkt, akute KHK mit tödlichem Ausgang, instabile Angina pectoris, koronare Bypassoperation, perkutane transluminale Koronarangioplastie, Revaskularisierungsmaßnahmen, Schlaganfall)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,0010

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

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

Es gab keine Hinweise auf Wirksamkeitsunterschiede im Hinblick auf das Geschlecht, Alter oder den LDL-C-Ausgangswert der Patienten. Bezüglich der Todesfälle gab es einen positiven Trend (82 Todesfälle in der Placebogruppe 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 ≥ 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 ≥ 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.

Tabelle 3: 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, placebokontrollierten 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 6 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 l. Atorvastatin wird zumindest zu 98 % an Plasmaproteine gebunden.

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

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

Atorvastatin 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.

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

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

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 (C_{max} 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 für eine 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_{0-24h} 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 reduziert war 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
Calciumcarbonat
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Copovidon
Crospovidon Typ A
Magnesiumstearat
Natriumdodecylsulfat
Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei
Talkum

Filmüberzug
Glycerol-Mono- und Dicaprylocaprat
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioxid (E171)
Macrogol(PEG)-Polyvinylalkohol-graft-Copolymer

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente Triplex (PVC-PE-PVDC)/Aluminium-Blisterpackung.

Packungsgrößen mit 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.,
8054 Graz, Österreich,
E-Mail: genericon@genericon.at

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Atorvacor 10 mg Filmtabletten	Z.Nr.: 141448
Atorvacor 20 mg Filmtabletten	Z.Nr.: 141449
Atorvacor 40 mg Filmtabletten	Z.Nr.: 141450
Atorvacor 80 mg Filmtabletten	Z.Nr.: 141451

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04.11.2022

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.