Atorvastatin easypharm 10 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Atorvastatin easypharm 10 mg Filmtabletten:
Weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit Prägung „10“ auf der einen und Prägung „A“ auf der anderen Seite.

Atorvastatin easypharm 20 mg Filmtabletten:
Weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit Prägung „20“ auf der einen und Prägung „A“ auf der anderen Seite.

Atorvastatin easypharm 40 mg Filmtabletten:
Weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit Prägung „40“ auf der einen und Prägung „A“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie
Die Anwendung von Atorvastatin easypharm ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apolipoprotein B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab zehn Jahren mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.
Atorvastatin easypharm 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-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

Der Patient sollte vor der Anwendung von Atorvastatin easypharm auf eine übliche Diät zur Senkung von Cholesterin eingestellt werden und diese Diät während der Behandlung mit Atorvastatin easypharm fortsetzen.

Dosierung
Die Dosierung sollte individuell entsprechend des Ausgangs-LDL-Cholesterinwertes, dem Ziel der Therapie sowie dem Ansprechen des Patienten erfolgen.
Die übliche Anfangsdosierung beträgt 10 mg Atorvastatin einmal täglich. Die Dosierung sollte in Intervallen von 4 Wochen oder mehr angepasst werden. 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 Atorvastatin easypharm 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 easypharm 10 mg täglich. Anpassungen der Dosierung sollten 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 begrenzte 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 sollte bei diesen Patienten als Ergänzung zu anderen lipidsenkenden Behandlungsmöglichkeiten (z.B. LDL-Apherese) 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 Dosis notwendig sein.

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Anwendung bei älteren 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 sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung einer Hyperlipidämie bei Kindern durchgeführt werden, und die Patienten sollten zur Kontrolle des Therapiefortschritts regelmäßig nachuntersucht werden.

Bei Patienten ab 10 Jahren beträgt die empfohlene Initialdosis 10 mg Atorvastatin pro Tag mit nachfolgender Auftitration auf 20 mg pro Tag. Die Auftitration sollte sich bei pädiatrischen Patienten am individuellen Ansprechen und der Verträglichkeit orientieren. Die Daten zur Sicherheit bei pädiatrischen Patienten, die mit höheren Dosen als 20 mg (entsprechend ca. 0,5 mg/kg KG) behandelt wurden, sind begrenzt.

Bei Kindern im Alter von sechs bis 10 Jahren liegen nur eingeschränkte Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.1). Für Patienten unter 10 Jahre ist die Atorvastatintherapie kontraindiziert.

Andere pharmazeutische Formen/Stärken können für diese Patientenpopulation besser geeignet sein.

Anwendung in Kombination mit anderen Arzneimitteln

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

Art der Anwendung

Atorvastatin easypharm ist zum Einnehmen. Die jeweilige Tagesdosis an Atorvastatin wird auf einmal verabreicht. Die Einnahme kann zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Atorvastatin easypharm 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 Normwertes
- 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

Einfluss auf die Leber

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 3-fache des oberen Normwertes fortdauert, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie mit Atorvastatin easypharm (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 easypharm mit Vorsicht angewendet werden.

Diabetes Mellitus

Es gibt Hinweise, dass Statine als Arzneimittelklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen können und bei bestimmten Patienten, die ein erhöhtes Diabetesrisiko haben, zu einem Blutzuckeranstieg führen können, der eine entsprechende Therapie erforderlich macht. Dieses Risiko wird jedoch durch Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine ausgeglichen und sollte kein Grund für einen Abbruch der Statintherapie sein. Gefährdete Patienten (Nüchternglukose 5,6 bis 6,9 mmol/L, BMI >30 kg/m², erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sollten entsprechend den nationalen Leitlinien sowohl klinisch als auch biochemisch überwacht 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 Creatin-

kinase (CK)-Spiegel (>10-fache 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 fortbestehen.

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 denen eine Erhöhung der Plasmaspiegel auftreten kann, wie beispielsweise Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5) und spezielle Patientengruppen, 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 5-fache des oberen Normwerts) erhöht sind, sollte eine Therapie nicht begonnen werden.

Creatinkinase-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 5-fache des oberen Normwertes), sollten zur Überprüfung innerhalb von 5 bis 7 Tagen erneute Bestimmungen durchgeführt werden.

Während der Therapie

- 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 (>5-fache des oberen Normwerts) 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 (≤ 5-fache des oberen Normwertes).
- Wenn die Symptome abgeklungen 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 (>10-fache 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 können, wie z.B. starke Hemmer von CYP3A4 oder Transportproteinen (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol und HIV-Proteasehemmer wie Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir usw.). Das Risiko für eine Myopathie kann auch bei gleichzeitiger Anwendung mit Gemfibrozil und anderen Fibraten, Boceprevir, Erythromycin, Niacin, Ezetimib, Colchicin, Telaprevir und der Kombination Tipranavir/Ritonavir erhöht sein. Nach Möglichkeit sollten anstelle dieser Arzneimittel andere Therapien (ohne Wechselwirkungen) in Erwägung gezogen werden.
Es gibt einige sehr seltene Berichte über immunvermittelte nekrotisierende Myopathie während oder nach einer Therapie mit Statinen einschließlich Atorvastatin. Die klinischen Zeichen und Merkmale einer immunvermittelten nekrotisierenden Myopathie sind proximale Muskelschwäche und erhöhte Serumkreatinkinasewerte, die trotz eines Absetzens der Statintherapie weiterbestehen können.
In Fällen, in denen eine 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 nied-

rigere 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 easypharm darf nicht zusammen mit systemischen Formulierungen von Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung der Behandlung mit Fusidinsäure gegeben werden. Wird die systemische Gabe von Fusidinsäure als essenziell erachtet, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, die Fusidinsäure und Statine in Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten müssen darüber informiert werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden wenn sie Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder - empfindlichkeit bemerken.
Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure fortgesetzt werden.
Sollte in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig sein, wie z. B. zur Behandlung von schweren Infektionen, darf eine gemeinsame Gabe von Atorvastatin easypharm mit Fusidinsäure nur im Einzelfall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Sicherheitsdaten hinsichtlich der kindlichen Entwicklung liegen nicht vor (siehe Abschnitt 4.8).

Interstitielle Lungenkrankheit

Mit einigen Statinen wurden vereinzelte Fälle von interstitieller Lungenkrankheit berichtet, besonders bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Manifestationen können Dyspnoe, unproduktiver 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Begleitmedikationen auf Atorvastatin

Atorvastatin wird durch das Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4 (CYP3A4) metabolisiert und ist ein Substrat von Transportproteinen, z.B. des hepatischen Aufnahmetransportproteins OATP1B1. Eine gleichzeitige Anwendung mit 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 4.4).

Hemmstoffe des Cytochrom P 450 Isoenzyms 3A4

Es hat sich gezeigt, dass starke CYP3A4-Hemmer die Konzentrationen von Atorvastatin deutlich erhöhen (siehe Tabelle 1 und die nachfolgenden Erläuterungen). Eine gemeinsame Anwendung mit starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol und HIV-Proteasehemmern wie Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir usw.) sollte 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).
Mittelstarke CYP3A4-Hemmer (z. B. Erythromycin, Diltiazem, Verapamil und Fluconazol) können die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen (siehe Tabelle 1). Bei Anwendung von Erythromycin zusammen mit Statinen wurde ein erhöhtes Risiko für Myopathie beobachtet. Es wurden keine Wechselwirkungsstudien zu den Auswirkungen von Amiodaron oder Verapamil auf Atorvastatin durchgeführt. Amiodaron und Verapamil sind bekannte CYP3A4 Hemmstoffe, und eine gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin könnte zu einer erhöhten Exposition mit Atorvastatin führen. Deshalb ist bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A4-Hemmern eine niedrigere Maximaldosis von Atorvastatin in Erwägung zu ziehen, und es wird eine entsprechende klinische Überwachung des Patienten empfohlen. Nach Behandlungsbeginn oder nach Dosisanpassungen eines solchen Hemmers wird eine entsprechende klinische Kontrolle empfohlen.

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin mit Induktoren von Cytochrom P 450 3A4 (z.B. Efavirenz, Rifampin, Johanniskraut) kann zu starken Verringerungen der Plasmakonzentration von Atorvastatin führen. Aufgrund des dualen Wechselwirkungsmechanismus von Rifampin (Cytochrom P 450 3A4 Induktion und Hemmung des hepatozellulären Aufnahmetransportproteins OATP1B1) wird die gleichzeitige gemeinsame Anwendung von Atorvastatin und Rifampin empfohlen, da eine spätere Einnahme 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 Transportproteinen

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

empfohlen (siehe Tabelle 1).

Gemfibrozil/Fibrate

Die Anwendung von Fibraten ist gelegentlich mit muskulbezogenen 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 easypharm erniedrigt (um ungefähr 25%). Die lipidsenkende Wirkung war jedoch bei gleichzeitiger Einnahme von Atorvastatin easypharm und Colestipol größer als bei alleiniger Gabe der jeweiligen Arzneimittel.

Fusidinsäure

Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beides) ist derzeit noch nicht bekannt. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, die diese Kombination erhielten.

Wenn eine Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, ist die Therapie mit Atorvastatin easypharm während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Colchicin

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

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 easypharm 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 80 mg Atorvastatin täglich zu einer geringen Senkung der Prothrombinzeit (um etwa 1,7 Sekunden) während der ersten 4 Behandlungstage 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 Wechselwirkung mit Antikoagulationen beschrieben wurden, sollte bei Patienten, die Antikoagulanzien vom Cumarin-Typ einnehmen, die Prothrombinzeit vor der ersten Anwendung von Atorvastatin und während der ersten Therapiephase häufig genug bestimmt werden, um sicherzustellen, dass keine signifikanten Änderungen 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.

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

Begleitmedikation und Dosisschema	***Atorvastatin***		
	Dosis (mg)	***Veränderung der AUC[a]***	***Klinische Empfehlung[b]***
Tipranavir 500 mg zweimal täglich/ Ritonavir 200 mg zweimal täglich, 8 Tage (Tage 14 bis 21)	40 mg an Tag 1, 10 mg an Tag 20	↑ 9,4fach	Falls eine gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin erforderlich ist: 10 mg Atorvastatin nicht über-

Telaprevir 750 mg alle 8 Stunden, 10 Tage	20 mg Einzeldosis	↑ 7,9fach	schreiten. Klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Ciclosporin 5,2 mg/kg/Tag, stabile Dosis	10 mg einmal täglich für 28 Tage	↑ 8,7fach	
Lopinavir 400 mg zweimal täglich/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 14 Tage	20 mg einmal täglich für 4 Tage	↑ 5,9fach	Falls eine gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin erforderlich ist, werden niedrigere Erhaltungsdosen von Atorvastatin empfohlen. Bei Atorvastatin-Dosen über 20 mg ist klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Clarithromycin 500 mg zweimal täglich, 9 Tage	80 mg einmal täglich für 8 Tage	↑ 4,4fach	
Saquinavir 400 mg zweimal täglich/Ritonavir (300 mg zweimal täglich von Tag 5 – 7, Erhöhung auf 400 mg zweimal täglich an Tag 8), Tage 4 – 18, 30 Minuten nach Atorvastatin	40 mg einmal täglich für 4 Tage	↑ 3,9fach	Falls 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	↑ 3,3fach	
Itraconazol, 200 mg einmal täglich, 4 Tage	40 mg Einzeldosis	↑ 3,3fach	
Fosamprenavir 700 mg zweimal täglich/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich für 4 Tage	↑ 2,5fach	
Fosamprenavir 1400 mg zweimal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich für 4 Tage	↑ 2,3fach	
Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich für 28 Tage	↑ 1,7fach[d]	Keine besondere Empfehlung
Grapefruitsaft, 240 ml einmal täglich[c]	40 mg, Einzeldosis	↑ 37%	Gleichzeitige Einnahme von großen Mengen Grapefruitsaft und Atorvastatin wird nicht empfohlen.
Diltiazem 240 mg einmal täglich, 28 Tage	40 mg, Einzeldosis	↑ 51%	Nach Einleitung der Therapie oder nach Dosisanpassungen für Diltiazem wird eine entsprechende klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Erythromycin 500 mg viermal täglich, 7 Tage	10 mg, Einzeldosis	↑ 33%[d]	Niedrigere Maximaldosis und klinische Überwachung der Patienten empfohlen
Amlodipin 10 mg, Einzeldosis	80 mg, Einzeldosis	↑ 18%	Keine besondere Empfehlung
Cimetidin 300 mg viermal täglich, 2 Wochen	10 mg einmal täglich für 2 Wochen	↓ <1%[d]	Keine besondere Empfehlung
Antazida-Suspension mit Magnesium- und Aluminiumhydroxiden, 30 ml viermal täglich, 2 Wochen	10 mg einmal täglich für 4 Wochen	↓ 35%[d]	Keine besondere Empfehlung
Efavirenz 600 mg einmal täglich, 14 Tage	10 mg für 3 Tage	↓ 41%	Keine besondere Empfehlung
Rifampin 600 mg einmal täglich, 7 Tage (gemeinsame Gabe)	40 mg Einzeldosis	↑ 30%	Falls eine 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	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg zweimal täglich, 7 Tage	40 mg Einzeldosis	↑ 35%	Niedrigere Initialdosis und klinische Überwachung der Patienten empfohlen
Fenofibrat 160 mg einmal täglich, 7 Tage	40 mg Einzeldosis	↑ 3%	Niedrigere Initialdosis und klinische Überwachung der Patienten empfohlen

Boceprevir 800 mg dreimal täglich, 7 Tage	40 mg Einzeldosis	↑ 2,3fach	Niedrigere Initialdosis und klinische Überwachung der Patienten empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung mit Boceprevir keine Tagesdosis von Atorvastatin über 20 mg.

[a] Angabe als X-fache Veränderung beschreibt das einfache Verhältnis zwischen einer gemeinsamen Anwendung und der Anwendung von Atorvastatin alleine (z.B. 1-fach = keine Veränderung). Angabe als% Veränderung beschreibt den prozentualen Unterschied gegenüber Atorvastatin alleine (z.B. 0% = keine Veränderung)

[b] Klinische Relevanz siehe Abschnitte 4.4 und 4.5

[c] Enthält einen oder mehrere Bestandteile, die CYP3A4 hemmen, und kann die Plasmaspiegel von Arzneimitteln erhöhen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden. Die Einnahme von 240 ml Grapefruitsaft führte darüberhinaus zu einer 20,4%igen Abnahme der AUC des 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 aktivem Atorvastatin und Metaboliten.

[d] Entsprechend Gesamtaktivität Atorvastatin

↑ = Anstieg; ↓ = Abnahme

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

Atorvastatin und Dosisschema	***Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel***		
	Arzneimittel/Dosis (mg)	***Veränderung der AUC[a]***	***Klinische Empfehlung***
80 mg einmal täglich für 10 Tage	Digoxin 0,25 mg einmal täglich, 20 Tage	↑ 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	 ↑ 28% ↑ 19%	Keine spezifische Empfehlung
80 mg einmal täglich für 15 Tage	[b]Phenazon, 600 mg Einzeldosis	↑ 3%	Keine spezifische Empfehlung
10 mg Einzeldosis	Tipranavir 500 mg zweimal täglich/Ritonavir 200 mg zweimal täglich, 7 Tage	Keine Änderung	Keine spezifische Empfehlung
10 mg einmal täglich für 4 Tage	Fosamprenavir 1400 mg zweimal täglich, 14 Tage	↓ 27%	Keine spezifische Empfehlung
10 mg einmal täglich für 4 Tage	Fosamprenavir 700 mg zweimal täglich/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 14 Tage	Keine Änderung	Keine spezifische Empfehlung

[a] Angabe als % Veränderung beschreibt den prozentualen Unterschied gegenüber Atorvastatin alleine (z.B. 0% = keine Veränderung)

[b] Bei gleichzeitiger Mehrfachgabe von Atorvastatin und Phenazon zeigten sich nur geringe oder nicht erkennbare Auswirkungen auf die Clearance von Phenazon

↑ = Anstieg; ↓ = Abnahme

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 easypharm ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Sicherheit von Atorvastatin in der Schwangerschaft ist bisher nicht belegt. Bei schwangeren Frauen wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit Atorvastatin durchgeführt. Es liegen seltene Berichte über kongenitale Anomalien nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktasehemmern vor. In tierexperimentellen Studien hat sich eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Behandlung der Mutter mit Atorvastatin kann beim Fötus die Konzentration von Mevalonat, einem Vorprodukt der Cholesterinbiosynthese, reduzieren. Atherosklerose ist ein chronischer Prozess, und das übliche Absetzen von lipidsenkenden Arzneimitteln während der Schwangerschaft sollte nur einen geringen Einfluss auf das Langzeitrisiko einer primären Hypercholesterinämie haben.

Deshalb sollte Atorvastatin easypharm bei Frauen, die schwanger sind, schwanger werden wollen oder glauben, schwanger zu sein, nicht angewendet werden. Die Behandlung mit Atorvastatin easypharm sollte

für die Dauer der Schwangerschaft oder bis bekannt ist, dass keine Schwangerschaft vorliegt, 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 sollten Frauen, die Atorvastatin easypharm anwenden, ihre Kinder nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3). Atorvastatin ist in der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien hatte Atorvastatin keinen Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Tieren (siehe Abschnitt 5.3).

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

Atorvastatin easypharm hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In der Datenbank für plazebokontrollierte klinische Studien mit Atorvastatin an 16.066 Patienten (8755 mit Atorvastatin und 7311 mit Plazebo) mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 53 Wochen, brachen 5,2% der Patienten mit Atorvastatin und 4,0% der Patienten unter Placebo die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.

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

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

Augenerkrankungen

Gelegentlich: verschwommenes Sehen

Selten: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Sehr selten: Hörverlust

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: pharyngolaryngeale 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 Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus, Alopezie

Selten: angioneurotisches Ödem, bullöses Exanthem (einschl. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in Gliedmaßen, Muskelspasmen, Gelenkschwellungen, Rückenschmerzen
Gelegentlich: Nackenschmerzen, Muskelschwäche
Selten: Myopathie, Myositis, Rhabdomyolyse, Tendopathie (manchmal mit Sehnenruptur als Komplikation)
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: positiver Test auf weiße Blutzellen im Urin

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

Erhöhte Creatinkinase(CK)-Konzentrationen im Serum, die über dem 3-fachen des oberen Normwertes lagen, wurden in klinischen Studien bei 2,5% der Patienten unter Behandlung mit Atorvastatin easypharm beobachtet, ähnlich wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern. Werte über dem 10-fachen des oberen Normwertes traten bei 0,4% der mit Atorvastatin easypharm behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Datenbank zur klinischen Sicherheit umfasst auch Daten von 249 pädiatrischen Patienten, die Atorvastatin erhielten. Davon waren sieben Patienten jünger als sechs Jahre, 14 Patienten im Alter zwischen sechs und neun Jahren und 228 Patienten waren zwischen 10 und 17 Jahre alt.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen

Untersuchungen

Häufig: Erhöhung der Alaninaminotransferase und der Creatinphosphokinase

Auf Grundlage der vorhandenen Daten kann davon ausgegangen werden, dass die Häufigkeit, Art und Ausprägung von Nebenwirkungen bei Kindern vergleichbar mit denen bei Erwachsenen ist. Zur Langzeitverträglichkeit liegen bislang nur begrenzte Erfahrungen bei Kindern vor.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Störung der Sexualfunktion
- Depression
- vereinzelte Fälle interstitieller Lungenkrankheit, besonders bei Langzeitanwendung (siehe Abschnitt 4.4)
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit hängt vom Vorhandensein von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker ≥5,6 mmol/L, BMI >30 kg/m^2, erhöhte Triglyceridwerte, 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:

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

4.9 Überdosierung

Eine spezielle Behandlung bei Überdosierung mit Atorvastatin easypharm 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 CK-Werte im Serum überprüft werden. Da Atorvastatin zu einem hohen Anteil an Plasmaproteine gebunden wird, lässt eine Hämodialyse keine signifikante Beschleunigung der Atorvastatin-Clearance erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: C10AA05

Wirkmechanismus

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 wird.

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 bis 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 kardiovaskulärer Ereignisse und kardiovaskulärer Todesfälle.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 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, prozentuale 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 (Atorvastatin easypharm n = 1.538,

Placebo n = 1.548) mit akutem Koronarsyndrom (Non-Q-wave-Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris) untersucht. Die Behandlung wurde währen 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-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 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 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 Zeitraum 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 Ausgang und nicht tödlichem Ausgang, stummer Herzinfarkt, Tod durch koronare Herzkrankheit, 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-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.

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 Plazebo (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 Plazebo.

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 oraler Einnahme rasch resorbiert; maximale Plasmaspiegel (C_{max}) werden nach 1 – 2 Stunden erreicht. Das Ausmaß der Resorption steigt proportional mit der Wirkstoffdosis an.

Atorvastatin Filmtabletten sind 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 zu mindestens 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 – 30 Stunden. Dies wird auf den Beitrag der biologisch aktiven Metaboliten zur Hemmaktivität zurückgeführt.

Spezielle Patientengruppen

- Ältere Patienten: Der Plasmaspiegel von Atorvastatin und seinen 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: 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 Hypercholes-

terinämie 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 seinen 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.
- Niereninsuffizienz: Eine Erkrankung der Nieren hat keinen Einfluss auf die Plasmaspiegel von Atorvastatin und seine aktiven Metaboliten oder ihre Wirkungen auf die Lipide.
- Leberinsuffizienz: Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten sind bei Patienten mit einer chronischen, durch Alkohol bedingten Lebererkrankung (Child-Pugh B) deutlich erhöht (C_{max} etwa 16-fach und AUC etwa 11-fach).

  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 2,4-fache 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 vier In-vitro-Tests und einer In-vivo-Untersuchung kein mutagenes und klastogenes Potential. Atorvastatin erwies sich bei Ratten als nicht kanzerogen, allerdings wurden bei Mäusen bei hohen Dosen (die zum 6- bis 11-fachen 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 reduziert war bei Exposition der Muttertiere mit hohen Dosen von Atorvastatin. Bei Ratten liegen Hinweise für einen 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:

Mannitol
mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
wasserfreies Natriumcarbonat
Povidon
L-Methionin
Magnesiumstearat

Überzug:

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterstreifen.

Packungsgrößen:

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 200 (10 x 20), 500 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Easypharm GmbH & Co KG
Perlhofgasse 2/2
2372 Gießhübl
Österreich

8. Zulassungsnummer

1–29212

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. Mai 2010

10. Stand der Information

Jänner 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig.