Sortis 80 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 80 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium-(Trihydrat)).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede Sortis 80 mg-Filmtablette enthält 218,00 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Sortis 10 mg Filmtabletten

Weiße, runde Filmtabletten mit der Prägung „10“ auf der einen und „ATV“ auf der anderen Seite.

Sortis 20 mg Filmtabletten

Weiße, runde Filmtabletten mit der Prägung „20“ auf der einen und „ATV“ auf der anderen Seite.

Sortis 40 mg Filmtabletten

Weiße, runde Filmtabletten mit der Prägung „40“ auf der einen und „ATV“ auf der anderen Seite.

Sortis 80 mg Filmtabletten

Weiße, runde Filmtabletten mit der Prägung „80“ auf der einen und „ATV“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

Die Anwendung von Sortis 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 II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.

Sortis 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 Sortis auf eine übliche Diät zur Senkung von Cholesterin eingestellt werden und diese Diät während der Behandlung mit Sortis fortsetzen.

Die Dosierung sollte individuell entsprechend des Ausgangs-LDL-Cholesterinwerts, des Zieles der Therapie sowie des Ansprechens 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 Sortis 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 Sortis 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 beschränkte Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die Dosierung 10 bis 80 mg pro Tag (siehe Abschnitt 5.1). Atorvastatin 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 Dosis 10 mg pro Tag. Um einen LDL-Cholesterinspiegel entsprechend den aktuellen Leitlinien zu erreichen, kann eine höhere Dosis notwendig sein.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

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

4.3 Gegenanzeigen
Sortis ist kontraindiziert bei Patienten
- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, dauerhafter Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3fache des oberen Normalwerts
- 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 3fache des oberen Normwerts fortdauert, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie mit Sortis (siehe Abschnitt 4.8).
Bei Patienten die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren und/oder bei denen bereits eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist, sollte Sortis mit Vorsicht angewendet werden.
Prävention von Schlaganfällen durch aggressive Cholesterinsenkung (SPARCL)
In einer Post-hoc-Analyse für verschiedene Formen von Schlaganfall bei Patienten ohne koronare Herzkrankheit, die vor kurzem einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) gehabt hatten, zeigte sich bei Patienten mit einer Therapie mit Atorvastatin 80 mg eine höhere Inzidenz von hämorrhagischem Schlaganfall als mit Plazebo. Dieses erhöhte Risiko wurde vor allem bei Patienten mit vorhergehendem hämorrhagischem Schlaganfall oder Lakunarinfarkt vor Eintritt in die Studie beobachtet. Bei Patienten mit vorhergehendem hämorrhagischen Schlaganfall oder Lakunarinfarkt ist das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Atorvastatin 80 mg unsicher, und das potenzielle Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall sollte vor Einleitung der Therapie sorgfältig berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).
Einfluss auf die Skelettmuskulatur
Wie andere HMG-CoA-Reduktasehemmer kann auch Atorvastatin in seltenen Fällen die Skelettmuskulatur beeinflussen und eine Myalgie, Myositis sowie eine Myopathie verursachen, die sich zu einer Rhabdomyolyse entwickeln kann, einem möglicherweise lebensbedrohlichen Zustand, der durch deutlich erhöhte Creatinkinase (CK)-Spiegel (>10fache des oberen Normwerts), Myoglobinämie und Myoglobinurie mit möglichem Nierenversagen charakterisiert ist.
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 Fibrats in der Anamnese,
- Lebererkrankungen in der Vorgeschichte und / oder erheblicher Alkoholkonsum,
- ältere Patienten (>70 Jahre),

- Bei diesen sollte die Notwendigkeit einer solchen Messung erwogen werden, wenn weitere prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer Rhabdomyolyse vorliegen.
- Situationen, in den eine Erhöhung der Plasmaspiegel auftreten kann, wie etwas Interaktionen (siehe Abschnitt 4.5) und spezielle Populationen, einschließlich genetischer Subpopulationen (siehe Abschnitt 5.2)

In solchen Situationen ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich, und es sollte eine klinische Überwachung erfolgen.
Wenn die CK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich (um mehr als das 5fache des oberen 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 5fache des oberen Normwertes), sollten zur Überprüfung innerhalb von 5 bis 7 Tagen erneute Bestimmungen durchgeführt werden.

Während der Behandlung

- Die Patienten müssen aufgefordert werden, Schmerzen, Krämpfe oder Schwäche der Skelettmuskeln umgehend zu berichten, speziell, wenn diese mit allgemeinem Unwohlsein oder Fieber einhergehen.
- Wenn solche Symptome während der Behandlung mit Atorvastatin auftreten, sollte die CK-Aktivität gemessen werden. Wenn diese wesentlich (>5fache des oberen 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 (≤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 und HIV-Proteasehemmer wie Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir, etc.). 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.
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.
In Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel mit Atorvastatin erforderlich ist, sind die Nutzen und Risiken einer solchen gemeinsamen Behandlung sorgfältig zu berücksichtigen. Wenn Patienten Arzneimittel erhalten, die die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen, wird eine niedrigere Maximaldosis von Atorvastatin empfohlen. Zusätzlich sollte im Falle einer gemeinsamen Anwendung mit starken CYP3A4-Hemmern eine niedrigere Initialdosis in Erwägung gezogen werden, und es wird eine entsprechende klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
Eine gemeinsame Anwendung von Atorvastatin und Fusidinsäure wird nicht empfohlen; daher sollte während einer Behandlung mit Fusidinsäure ein vorübergehendes Aussetzen von Atorvastatin in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

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, vor allem bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Manifestationen können Dyspnoe, nichtproduktiver Husten und allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustands (Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber) zählen. Falls bei einem Patienten eine interstitielle Lungenerkrankung vermutet wird, sollte die Statintherapie abgesetzt werden.

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise, dass Statine als Arzneimittelklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen können und bei bestimmten Patienten, die ein erhöhtes Diabetesrisiko haben, zu einem Blutzuckeranstieg führen können, der eine entsprechende Therapie erforderlich macht. Dieses Risiko wird jedoch durch Reduktion des vaskulären

Risikos durch Statine ausgeglichen und sollte keinen Grund für einen Abbruch der Statintherapie darstellen. Gefährdete Patienten (Nüchternglukose 5,6 bis 6,9 mmol/l; BMI>30 kg/m^2, erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sollten entsprechend den nationalen Leitlinien sowohl klinisch als auch biochemisch überwacht werden.

Sonstige Bestandteile

Sortis enthält Lactose. Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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 von Transportproteinen, z. B. des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1. Eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Inhibitoren von CYP3A4 oder Transportproteinen sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und zu einem erhöhten Risiko einer Myopathie führen. Dieses Risiko könnte auch bei gleichzeitiger Anwendung von Atorvastatin mit anderen Arzneimitteln, die eine Myopathie induzieren können wie etwa Fibrate und Ezetimib, erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4).

Hemmstoffe des Cytochrom P 450 Isoenzyms 3A4

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

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

CYP3A4-Induktoren

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

Hemmstoffe von Transportproteinen

Hemmstoffe von Transportproteinen (z. B. Ciclosporin) können die systemische Exposition mit 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, werden eine Dosisreduktion und eine klinische Überwachung auf die Wirksamkeit empfohlen (siehe Tabelle 1).

Gemfibrozil/Fibrate

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

Ezetimib

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

Colestipol

Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten waren bei gleichzeitiger Ein-

nahme von Colestipol zusammen mit Sortis erniedrigt (um ungefähr 25%). Die lipidsenkende Wirkung war jedoch bei gleichzeitiger Einnahme von Sortis und Colestipol größer als bei Gabe der jeweiligen Arzneimittel alleine.

Fusidinsäure

Interaktionsstudien mit Atorvastatin und Fusidinsäure wurden nicht durchgeführt. Wie bei anderen Statinen wurden muskelbezogene Ereignisse einschließlich Rhabdomyolyse in Meldungen nach der Markteinführung bei gemeinsamer Anwendung von Atorvastatin und Fusidinsäure berichtet. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden, und ein vorübergehendes Absetzen der Therapie mit Atorvastatin könnte angezeigt sein.

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 Sortis zusammen mit oralen Kontrazeptiva führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Norethisteron und Ethinylestradiol.

Warfarin

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Begleitmedikation und Dosisschema	***Atorvastatin***		
	Dosis (mg)	***Veränderung der AUC[&]***	***Klinische Empfehlung[#]***
Tipranavir 500 mg b.i.d./ Ritonavir 200 mg b.i.d., 8 Tage (Tage 14 bis 21)	40 mg am Tag 1, 10 mg am Tag 20	↑ 9,4fach	In Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin erforderlich ist: 10 mg Atorvastatin nicht überschreiten. Klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 Tage	20 mg Einzeldosis	↑ 7,9fach	
Ciclosporin 5,2 mg/kg/Tag, stabile Dosis	10 mg einmal täglich für 28 Tage	↑ 8,7fach	
Lopinavir 400 mg b.i.d./ Ritonavir 100 mg b.i.d., 14 Tage	20 mg einmal täglich für 4 Tage	↑ 5,9fach	In Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin erforderlich ist, werden niedrigere Erhaltungsdosen von Atorvastatin empfohlen. Bei Atorvastatin- Dosen über 20 mg ist klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Clarithromycin 500 mg b.i.d., 9 Tage	80 mg einmal täglich für 8 Tage	↑ 4,4fach	
Saquinavir 400 mg b.i.d./ Ritonavir (300 mg b.i.d. von Tag 5 bis 7, Erhöhung auf 400 mg b.i.d. am Tag 8), Tage 4 - 18, 30 Minuten nach Atorvastatin	40 mg einmal täglich für 4 Tage	↑ 3,9fach	In Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin erforderlich ist, werden niedrigere Erhaltungsdosen von Atorvastatin

Darunavir 300 mg b.i.d./ Ritonavir 100 mg b.i.d., 9 Tage	10 mg einmal täglich für 4 Tage	↑ 3,3fach	empfohlen. Bei Atorvastatin- Dosen über 40 mg ist klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Itraconazol, 200 mg einmal täglich, 4 Tage	40 mg Einzeldosis	↑ 3,3fach	
Fosamprenavir 700 mg b.i.d./ Ritonavir 100 mg b.i.d., 14 Tage	10 mg einmal täglich für 4 Tage	↑ 2,5fach	
Fosamprenavir 1400 mg b.i.d., 14 Tage	10 mg einmal täglich für 4 Tage	↑ 2,3fach	
Nelfinavir 1250 mg b.i.d., 14 Tage	10 mg einmal täglich für 28 Tage	↑ 1,7fach	Keine spezifische Empfehlung
Grapefruitsaft, 240 ml einmal täglich*	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 q.i.d., 7 Tage	10 mg, Einzeldosis	↑ 33%^	Niedrigere Maximaldosis und klinische Überwachung der Patienten empfohlen
Amlodipin 10 mg, Einzeldosis	80 mg, Einzeldosis	↑ 18%	Keine spezifische Empfehlung
Cimetidin 300 mg q.i.d., 2 Wochen	10 mg einmal täglich für 2 Wochen	↓ <1%^	Keine spezifische Empfehlung
Antazida-Suspension mit Magnesium- und Aluminiumhydroxiden, 30 ml q.i.d., 2 Wochen	10 mg einmal täglich für 4 Wochen	↓ 35%^	Keine spezifische Empfehlung
Efavirenz 600 mg einmal täglich, 14 Tage	10 mg für 3 Tage	↓ 41%	Keine spezifische Empfehlung
Rifampin 600 mg einmal täglich, 7 Tage, gemeinsame Gabe	40 mg Einzeldosis	↑ 30%	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	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg b.i.d., 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 t.i.d., 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.

& Angabe als Xfache Veränderung beschreibt das einfache Verhältnis zwischen einer gemeinsamen Anwendung und Atorvastatin alleine (d.h. 1fach = keine Veränderung). Angabe als% Veränderung beschreibt den% Unterschied gegenüber Atorvastatin alleine (d.h. 0% = keine Veränderung)

Klinische Relevanz siehe Abschnitte 4.4 und 4.5

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

^ Entsprechend Gesamtaktivität Atorvastatin

Erhöhung wird mit „↑“ und Verminderung mit „↓“ angegeben.

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

Tabelle 2: Wirkung von Atorvastatin auf die Pharmakokinetik von gemeinsam verabreichten Arznei-

mitteln

Atorvastatin und Dosisschema	***Gemeinsam verabreichtes Arzneimittel***		
	Arzneimittel/Dosis (mg)	***Veränderung der AUC&***	***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	* Phenazon, 600 mg Einzeldosis	↑ 3%	Keine spezifische Empfehlung
10 mg Einzeldosis	Tipranavir 500 mg b.i.d./Ritonavir 200 mg b.i.d., 7 Tage	Keine Änderung	Keine spezifische Empfehlung
10 mg einmal täglich für 4 Tage	Fosamprenavir 1400 mg b.i.d., 14 Tage	↓ 27%	Keine spezifische Empfehlung
10 mg einmal täglich für 4 Tage	Fosamprenavir 700 mg b.i.d./Ritonavir 100 mg b.i.d., 14 Tage	Keine Änderung	Keine spezifische Empfehlung

& Angabe als% Veränderung beschreibt den% Unterschied gegenüber Atorvastatin alleine (d.h. 0% = keine Veränderung)

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

Erhöhung wird mit „↑“ und Verminderung mit „↓“ angegeben.

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

Sortis 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. Tierstudien zeigen Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Atorvastatin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Bei Ratten wurden in der Muttermilch ähnliche Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten wie im Plasma gemessen (siehe Abschnitt 5.3).Aufgrund der Möglichkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen sollten Frauen, die Sortis 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

Sortis hat einen vernachlässigbaren 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 vs. 7311 mit Plazebo, 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 Plazebo.

Auf Basis von klinischen Studien sowie umfangreichen Erfahrungen im täglichen Einsatz wird in der nachstehenden Tabelle das Nebenwirkungsprofil von Sortis dargestellt.
Die geschätzten Häufigkeitsangaben für Nebenwirkungen entsprechen folgenden Kategorien:
Häufig (≥1/100, <1/10), Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), Selten (≥1/10.000, <1/1.000), Sehr selten (≤1/10.000), Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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: 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 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, Gelenkschwellung, Rückenschmerzen
Gelegentlich: Nackenschmerzen, Muskelermüdung
Selten: Myopathie, Myositis, Rhabdomyolyse, Tendinopathie 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: positive Harnbefunde auf Leukozyten

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren wurde bei Patienten, die mit Sortis 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 Sortis 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 Sortis beobachtet, ähnlich wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern. Werte über dem 10fachen des oberen Normwerts traten bei 0,4% der mit Sortis 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 7 Patienten jünger als 6 Jahre, 14 Patienten im Alter zwischen 6 und 9 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 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/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:

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 Sortis 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

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 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.

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

In der Atorvastatin-Gruppe verringerte sich das LDL-C von einem Ausgangswert von 150 mg/dl ± 28 (3,89 mmol/l ± 0,7) auf durchschnittlich 78,9 mg/dl ± 30 (2,04 mmol/l ± 0,8), in der Pravastatin-Gruppe von 150 mg/dl ± 26 (3,89 mmol/l ± 0,7) auf 110 mg/dl ± 26 (2,85 mmol/l ± 0,7) (p <0,0001). Atorvastatin führte darüber hinaus auch zu einer signifikanten Abnahme des durchschnittlichen Gesamtcholesterins um 34,1% (Pravastatin: -18,4%, p <0,0001), der durchschnittlichen Triglyzeridspiegel um 20% (Pravastatin: -6,8%, p <0,0009) sowie des mittleren Apolipoproteins B um 39,1% (Pravastatin: -22,0%, p <0,0001). Atorvastatin erhöhte das mittlere HDL-C um 2,9% (Pravastatin: +5,6%, p = NS). Das CRP wurde in der Atorvastatin-Gruppe um durchschnittlich 36,4% verringert, verglichen mit einer 5,2%igen Verringerung in der Pravastatin-Gruppe (p <0,0001).

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

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

Die Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile der beiden Behandlungsgruppen waren vergleichbar.

Akutes Koronarsyndrom

In der MIRACL-Studie wurde 80 mg Atorvastatin bei 3.086 Patienten (Sortis n = 1.538, Plazebo 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 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: Plazebo: 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, plazebokontrollierten Studie, wurde der Effekt von Atorvastatin auf eine koronare Herzkrankheit mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang untersucht. Bei den Patienten handelte es sich um Hypertoniker im Alter von 40 bis 79 Jahren, ohne vorangegangenen Herzinfarkt oder ohne vorangegangene Behandlung wegen Angina pectoris und mit einer Gesamtcholesterinkonzentration ≤251 mg/dl (6,5 mmol/l). Alle Patienten hatten mindestens drei der vorab definierten kardiovaskulären Risikofaktoren: männliches Geschlecht, Alter ≥55 Jahre, Rauchen, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit bei einem Verwandten 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 Plazebo (n = 5.137).

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

Ereignis	***Relative Risiko-reduktion (%)***	***Anzahl Ereignisse (Atorvastatin vs. Plazebo)***	***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, plazebokontrollierten Multicenterstudie, der CARDS-Studie („Collaborative Atorvastatin Diabetes Study“), untersucht. Bei den Patienten handelte es sich um Typ-2-Diabetiker im Alter zwischen 40 und 75 Jahren, ohne kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte und mit einem LDL-C ≤160 mg/dl (4,14 mmol/l) und TG ≤600 mg/dl (6,78 mmol/l). Alle Patienten hatten mindestens einen der folgenden Risikofaktoren: Hypertonie, Rauchen, Retinopathie, Mikroalbuminurie oder Makroalbuminurie.

Über einen medianen Beobachtungszeitraum von 3,9 Jahren erhielten diese Patienten entweder 10 mg Atorvastatin pro Tag (n = 1.428) oder Plazebo (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. Pla-zebo)***	***Absolute Risiko-reduktion[1] (%)***	***p-Wert***
Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (akuter Herzinfarkt mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang, stummer Herzinfarkt, Tod durch koronare Herzkrankheit, instabile Angina pectoris, koronare Bypassoperation, perkutane 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 Plazebogruppe vs. 61 Todesfälle in der Atorvastatin-Gruppe, p = 0,0592).

Rezidivierender Schlaganfall

In der SPARCL-Studie (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) wurde die Wirkung von Atorvastatin 80 mg täglich oder Plazebo 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 Plazebo. 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 Plazebo. Die Mortalität aus allen Ursachen betrug 9,1% (216/2365) für Atorvastatin gegenüber 8,9% (211/2366) für Plazebo.
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 Plazebo.

- 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 Plazebo; 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 Plazebo; 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 Plazebo; 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 Plazebo; 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 Plazebo.

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 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 oraler 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.

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 Gesamtcholestrin 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 einer Rhabdomyolyse führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Ein Polymorphismus für das Gen, das für OATP1B1 kodiert (SLCO1B1 c.521CC) ist mit einer um das 2,4fache höheren Exposition mit Atorvastatin (AUC) verbunden als dies bei Personen ohne diese Genotyp-Variante (c.521TT) der Fall ist. Eine genetisch bedingte Beeinträchti-

gung 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 bis 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

Calciumcarbonat
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Polysorbat 80
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Der Filmüberzug enthält:
Hypromellose
Macrogol 8000
Titandioxid (E 171)
Talkum
Simethiconemulsion mit:
Simethicon
Stearat-Emulgatoren (Polysorbat 65, Polyoxyethylen-8-stearat, Glycerinmonostearat)
Verdickungsmittel (Methylcellulose, Xanthangummi)
Benzoesäure
Sorbinsäure
Schwefelsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Durchdrückpackungen bestehen aus einer Tiefziehfolie aus Polyamid/Aluminiumfolie/Polyvinyl- chlorid mit einer Rückseite aus heißsiegellackbeschichteter Aluminiumfolie/Vinyl.

Die HDPE Flasche enthält ein Trockenmittel und hat einen kindergesicherten Dreh-/Druckverschluss.

- Blisterpackungen mit 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 Filmtabletten
- Klinikpackungen mit 50, 84, 100, 200 (10 x 20) oder 500 Filmtabletten
- HDPE Flaschen mit 90 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Wien

8. Zulassungsnummer

1–24525

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

28. Mai 2002 / 30. März 2013

10. Stand der Information

Juni 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.

Verfügbare Packungsgrößen in Österreich:

Packungen zu 30 Stück