# Atorvastatin Hexal 40 mg-Filmtabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 40 mg Atorvastatin als Atorvastatin-Calcium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Filmtabletten.

***Atorvastatin Hexal 10 mg-Filmtabletten***

Hellgelbe, gesprenkelte, glänzende, runde, bikonvexe Filmtabletten mit dem Aufdruck „HLA 10“ auf einer Seite und einem Durchmesser von 7,2 mm.

***Atorvastatin Hexal 20 mg-Filmtabletten***

Hellgelbe, gesprenkelte, glänzende, runde, bikonvexe Filmtabletten mit dem Aufdruck „HLA 20“ auf einer Seite und einem Durchmesser von 9,2 mm.

***Atorvastatin Hexal 40 mg-Filmtabletten***

Hellgelbe, gesprenkelte, glänzende, runde, bikonvexe Filmtabletten mit dem Aufdruck „HLA 40“ auf einer Seite und einem Durchmesser von 11,2 mm.

***Atorvastatin Hexal 80 mg-Filmtabletten***

Hellgelbe, gesprenkelte, glänzende, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit dem Aufdruck „HLA 80“ auf einer Seite mit 19,3 mm Länge.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

***Hypercholesterinämie:***

Die Anwendung von Atorvastatin Hexal ist zusätzlich zu einer Diät, zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel angezeigt, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erzielen.
Atorvastatin Hexal 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 (siehe Abschnitt 5.1), zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

***Dosierung***

Der Patient sollte vor der Anwendung von Atorvastatin Hexal auf eine übliche Standard-Diät zur Senkung des Cholesterinspiegels eingestellt werden und diese Diät während der Behandlung mit Atorvastatin Hexal fortsetzen.
Die Dosierung sollte individuell entsprechend des Ausgangs-LDL-Cholesterinwertes, dem Ziel der Behandlung sowie dem Ansprechen des Patienten erfolgen.
Die übliche Anfangsdosierung beträgt 10 mg Atorvastatin 1-mal täglich. Die Dosis sollte in Intervallen von 4 Wochen oder mehr angepasst werden. Die maximale Dosis beträgt 1mal täglich 80 mg.

***Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte (gemischte) Hyperlipidämie***

In der überwiegenden Anzahl der Fälle sprechen die Patienten auf 1-mal täglich Atorvastatin Hexal 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 Hexal 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 Dosierung 10 mg pro Tag. Um einen LDL-Cholesterinspiegel entsprechend den aktuellen Leitlinien zu erreichen, kann eine höhere Dosierung notwendig sein.
***Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion***
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).
***Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion***
Atorvastatin Hexal sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Atorvastatin Hexal ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
***Anwendung bei älteren Patienten***
Wirksamkeit und Verträglichkeit sind bei Patienten über 70 Jahre, bei Anwendung der empfohlenen Dosis, vergleichbar mit der Gesamtpopulation.
***Pädiatrische Patienten***
***Hypercholesterinämie***
Die Anwendung bei pädiatrischen Patienten sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung einer Hyperlipidämie bei Kindern durchgeführt werden, und die Patienten sollten zur Kontrolle des Therapieerfolges 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 6 bis 10 Jahren liegen nur eingeschränkte Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.1). Für Patienten unter 10 Jahre ist die Atorvastatin Therapie kontraindiziert.
Andere pharmazeutische Formen/Stärken können für diese Patientenpopulation besser geeignet sein.
***Art der Anwendung***
Atorvastatin Hexal ist zur oralen Einnahme bestimmt. Die jeweilige Tagesdosis an Atorvastatin wird auf einmal verabreicht. Die Einnahme kann zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

## 4.3 Gegenanzeigen
Atorvastatin Hexal ist kontraindiziert bei Patienten:
- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, dauerhafter Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3fache des oberen Normalwertes
- 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 Normwertes fortdauert, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie mit Atorvastatin Hexal (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 Hexal 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 Normwertes), 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 Fibrates in der Anamnese
- Lebererkrankungen in der Vorgeschichte und / oder erheblicher Alkoholkonsum
- ältere Patienten (>70 Jahre)
- Bei diesen sollte die Notwendigkeit einer solchen Messung erwogen werden, wenn weitere prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer Rhabdomyolyse vorliegen.
- Situationen, in den eine Erhöhung der Plasmaspiegel auftreten kann, wie etwas Interaktionen (siehe Abschnitt 4.5) und spezielle Populationen, einschließlich genetischer Subpopulationen (siehe Abschnitt 5.2)

In solchen Situationen ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich, und es sollte eine klinische Überwachung erfolgen.

Wenn die CK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich (um mehr als das 5fache des oberen Normwertes) erhöht sind, sollte eine Therapie nicht begonnen werden.

***Creatinphosphokinase-Bestimmung***

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

***Während der Behandlung***

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

***Begleittherapie mit anderen Arzneimitteln***

Die Gefahr einer Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn Atorvastatin zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die den Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen könnten, wie etwa starken Hemmern von CYP3A4 oder Transportproteinen (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delaviridin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol und HIVProteasehemmer wie Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir, etc.). Das Risiko für eine Myopathie kann auch bei gleichzeitiger Anwendung mit Gemfibrozil und anderen Fibraten, Erythromycin, Niacin, Ezetimib, Telaprevir oder die Kombination von Tipranavir/Ritonavir erhöht sein. Nach Möglichkeit sollten anstelle dieser Arzneimittel andere Therapien (ohne Wechselwirkungen) in Erwägung gezogen werden.

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).

***Pädiatrische Patienten***

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

***Diabetes Mellitus***

Es gibt Hinweise darauf, dass die Arzneimittel aus der Klasse der Statine den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei einigen Patienten, mit hohem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes Hyperglykämien verursachen, die eine Diabetesbehandlung erfordern. Die Verminderung des vaskulären Risikos durch Statine überwiegt jedoch dieses Risiko und dies sollte daher kein Grund für den Abbruch einer Statin-Behandlung sein. Risiko-Patienten (Nüchtern-Glukose von 5,6 bis 6,9 mmol/L, BMI>30 kg/m², erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sind entsprechend der nationalen Richtlinien sowohl klinisch als auch biochemisch zu überwachen.

***Interstitielle Pneumonie***

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

## 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, wird 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 Einnahme von Colestipol zusammen mit Atorvastatin Hexalerniedrigt (um ungefähr 25%). Die lipidsenkende Wirkung war jedoch bei gleichzeitiger Einnahme von Atorvastatin Hexalund 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***

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

***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 Hexal 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***

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 Dosis-schema*** | ***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 | ↑9,4-fach | In Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin erforderlich ist: 10 mg Atorvastatin nicht überschreiten. Klinische Überwachung der Patienten empfohlen. |
| Telaprevir 750 mg/8h, 10 Tage | 20 mg einmal täglich | ↑7,9fach | |
| Ciclopsporin 5,2 mg/kg/Tag, stabile Dosis | 10 mg einmal täglich für 28 Tage | ↑8,7-fach | |
| Lopinavir 400 mg b.i.d./ Ritonavir 100 mg b.i.d., 14 Tage | 20 mg einmal täglich für 4 Tage | ↑5,9-fach | In Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin erforderlich ist, werden niedrigere Erhaltungsdosen von Atorvastatin empfohlen. Bei Atorvastatin-Dosen über 20 mg ist klinische Überwachung der Patienten empfohlen. |
| Clarithromycin 500 mg b.i.d., 9 Tage | 80 mg einmal täglich für 8 Tage | ↑4,4-fach | |
| 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 5-18, 30 Minuten nach Atorvastatin | 40 mg einmal täglich für 4 Tage | ↑3,9-fach | In Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung mit Atorvastatin erforderlich ist, werden niedrigere Erhaltungsdosen von Atorvastatin empfohlen. Bei Atorvastatin-Dosen über 40 mg ist klinische Überwachung der Patienten empfohlen. |
| Darunavir 300 mg b.i.d./ Ritonavir 100 mg b.i.d., 9 Tage | 10 mg einmal täglich für 4 Tage | ↑3,3-fach | |
| Itraconazol, 200 mg einmal täglich, 4 Tage | 40 mg Einzeldosis | ↑3,3-fach | |
| Fosamprenavir 700 mg b.i.d./ Ritonavir 100 mg b.i.d., 14 Tage | 10 mg einmal täglich für 4 Tage | ↑2,5-fach | |
| Fosamprenavir 1400 mg b.i.d., 14 Tage | 10 mg einmal täglich für 4 Tage | ↑2,3-fach | |
| Nelfinavir 1250 mg b.i.d., 14 Tage | 10 mg einmal täglich für 28Tage | ↑1,7-fach | Keine spezifische Empfehlung |
| Grapefruitsaft, 240 ml einmal täglich* | 40 mg, Einzel-dosis | ↑37% | Gleichzeitige Einnahme von großen Mengen Grapefruitsaft und Atorvastatin wird nicht empfohlen. |
| Diltiazem 240 mg einmal täglich, 28 Tage | 40 mg, Einzel-dosis | ↑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, Einzel-dosis | ↑33%^ | Niedrigere Maximaldosis und klinische Überwachung der Pa-tienten empfohlen |
| Amlodipin 10 mg, Einzeldosis | 80 mg, Einzel-dosis | ↑18% | Keine spezifische Empfehlung |
| Cimetidin 300 mg q.i.d., 2 Wochen | 10 mg einmal täglich für 4 Wochen | ↓weniger als 1%^ | Keine spezifische Empfehlung |
| Antazida-Suspension mit Magnesium- und | 10 mg einmal täglich für 4 | ↓35%^ | Keine spezifische Empfehlung |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Aluminiumhydroxiden, 30 ml q.i.d., 2 Wochen | Wochen | | |
| 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 |

& 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 aktivem Atorvastatin und Metaboliten.

^ Entsprechend Gesamtaktivität Atorvastatin

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

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

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

| ***Atorvastatin und Arzneimittel Dosisschema*** | ***Gemeinsam verabreichtes Arzneimittel*** | | |
|---|---|---|---|
| | ***Arzneimittel/Dosis (mg)*** | ***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<br>– Norethindron 1 mg<br>– Ethinylestradiol 35 µg | <br><br>↑28%<br>↑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 BID/Ritonavir 200 mg BID, 7 Tage | Keine Änderung | Keine spezifische Empfehlung |
| 10 mg, einmal täglich für 4 Tage | Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 Tage | ↓27 % | Keine spezifische Empfehlung |
| 10 mg einmal täglich für 4 Tage | Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 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***

Atorvastatin Hexal 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 Atorvastatin Hexal bei Frauen, die schwanger sind, schwanger werden wollen oder vermuten, dass sie schwanger sind, nicht angewendet werden. Die Behandlung mit Atorvastatin Hexal 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 Atorvastatin Hexal 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

Atorvastatin 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 Atorvastatin Hexal 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: 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
***Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse***
Sehr selten: Gynäkomastie
***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort***
Gelegentlich: Unwohlsein, Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, periphere Ödeme, Müdigkeit, Fieber
***Untersuchungen***
Häufig: abnormale Leberfunktionstests, Creatinkinase-Konzentration im Blut erhöht
Gelegentlich: positive Harnbefunde auf Leukozyten
Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren wurde bei Patienten, die mit Atorvastatin Hexal behandelt wurden, ein Anstieg der Serumtransaminasen beobachtet. Diese Veränderungen waren normalerweise geringfügig und vorübergehend und führten zu keinem Behandlungsabbruch. Klinisch relevante Erhöhungen (um mehr als das 3fache des oberen Normwertes) der Transaminasen traten bei 0,8% der Patienten unter Atorvastatin Hexal auf. Diese Erhöhungen waren dosisabhängig und bei allen Patienten reversibel.
Erhöhte Creatinkinase(CK)-Konzentrationen im Serum, die über dem 3fachen des oberen Normwertes lagen, wurden in klinischen Studien bei 2,5% der Patienten unter Behandlung mit Atorvastatin Hexal beobachtet, ähnlich wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern. Werte über dem 10fachen des oberen Normwertes traten bei 0,4% der mit Atorvastatin Hexal behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).
***Kinder***
Die Datenbank zur klinischen Sicherheit enthält 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 Kreatinphisphokinase
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 wird davon abhängen ob Risikofaktoren vorliegen (Nüchtern-Blutzucker ≥ 5,6 mmol/L, BMI >30kg/m², erhöhte Triglyceride, Hypertonie in der Anamnese)

***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

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

### 4.9 Überdosierung

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoAReduktasehemmer
ATC-Code: C10AA05
Atorvastatin ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbestimmend die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym-A zu Mevalonat, dem Vorläufer von Sterolen einschließlich des Cholesterins. In der Leber werden Triglyzeride und Cholesterin in Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL) eingebaut und zum weiteren Transport in periphere Gewebe an das Plasma abgegeben. Low-Density-Lipoproteine (LDL) entstehen aus VLDL und werden vorwiegend durch den Rezeptor mit hoher Affinität für LDL (LDL-Rezeptor) abgebaut.
Atorvastatin senkt die Konzentrationen von Plasma-Cholesterin und Lipoproteinen im Serum durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase und demzufolge der Cholesterinbiosynthese in der Leber und erhöht die Anzahl der hepatischen LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche, wodurch die Aufnahme und der Abbau von LDL beschleunigt wird.
Atorvastatin senkt die LDL-Produktion und die Anzahl von LDL-Teilchen. Atorvastatin bewirkt einen starken und anhaltenden Anstieg der LDL-Rezeptor-Aktivität, verbunden mit einer günstigen Veränderung in der Qualität der zirkulierenden LDL-Partikel. Atorvastatin bewirkt eine Reduktion der LDL-Cholesterinspiegel bei Patienten mit familiärer homozygoter Hypercholesterinämie, einer Patientenpopulation, die üblicherweise nicht auf lipidsenkende Arzneimittel anspricht.
In einer Dosis-Wirkungssstudie konnte gezeigt werden, dass Atorvastatin zu einer Erniedrigung der Konzentrationen von Gesamtcholesterin (um 30 bis 46%), LDL-Cholesterin (um 41 bis 61%), Apolipoprotein B (um 34 bis 50%) und Triglyzeriden (um 14 bis 33%) führt, und gleichzeitig in variablem Ausmaß die Konzentrationen von HDL-Cholesterin und Apolipoprotein-A-1 erhöht. Diese Ergebnisse treffen in gleichem Maß auf Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, nicht familiären Formen der Hypercholesterinämie sowie gemischter Hyperlipidämie einschließlich Patienten mit nicht Insulin-abhängigem Diabetes mellitus zu.
Die Senkung des Gesamt-Cholesterins, LDL-Cholesterins und Apolipoproteins B zeigte nachweislich eine Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse und kardiovaskulärer Todesfälle.

***Homozygote familiäre Hypercholesterinämie***

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

***Atherosklerose***

In der REVERSAL-Studie („Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study“ wurde die Wirkung einer intensiven Lipidsenkung mit 80 mg Atorvastatin mit der Wirkung einer Standard-Lipidsenkung mit 40 mg Pravastatin auf die koronare Atherosklerose mittels intravaskulärem Ultraschall (IVUS) während einer Koronar-Angiographie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit verglichen. Die Ultraschalluntersuchung wurde in dieser randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Multicenterstudie bei insgesamt 502 Patienten vor Behandlungsbeginn und nach 18 Monaten durchgeführt. In der Atorvastatin-Gruppe (n=253) war keine Progression der Atherosklerose festzustellen.
Die mediane, prozentuelle Veränderung des gesamten atherosklerotischen Plaquevolumens (primärer Endpunkt) gegenüber dem Ausgangswert betrug in der Atorvastatin-Gruppe – 0,4% (p=0,98) und +2,7% (p=0,001) in der Pravastatin-Gruppe (n=249). Die Unterschiede zwischen Atorvastatin und

Pravastatin waren statistisch signifikant (p=0,02). Der Einfluss einer starken Lipidsenkung auf kardiovaskuläre Endpunkte (z.B. Notwendigkeit von Revaskularisierung, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Tod aufgrund KHK) wurde in dieser Studie nicht untersucht.
In der Atorvastatin-Gruppe verringerte sich das LDL-C von einem Ausgangswert von 150 mg/dl ± 28 (3,89 mmol/l ± 0,7) auf durchschnittlich 78,9 mg/dl ± 30 (2,04 mmol/l ± 0,8), in der Pravastatin-Gruppe von 150 mg/dl ± 26 (3,89 mmol/l ± 0,7) auf 110 mg/dl ± 26 (2,85 mmol/l ± 0,7) (p < 0,0001). Atorvastatin führte darüber hinaus auch zu einer signifikanten Abnahme des durchschnittlichen Gesamtcholesterins um 34,1% (Pravastatin: -18,4%, p < 0,0001), der durchschnittlichen Triglyzeridspiegel um 20% (Pravastatin: -6,8%, p <0,0009) sowie des mittleren Apolipoproteins B um 39,1% (Pravastatin: -22,0%, p <0,0001). Atorvastatin erhöhte das mittlere HDL-C um 2,9% (Pravastatin: +5,6%, p = NS). Das CRP wurde in der Atorvastatin-Gruppe um durchschnittlich 36,4% verringert, verglichen mit einer 5,2%igen Verringerung in der Pravastatin-Gruppe (p <0,0001).
Diese Studienergebnisse wurden mit einer 80-mg-Dosierung erreicht. Sie können daher nicht auf niedrigere Dosierungen extrapoliert werden.
Die Wirkung einer intensiven Lipidsenkung auf wichtige kardiovaskuläre Endpunkte wurde in dieser Studie nicht untersucht. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse aus bildgebenden Untersuchungen hinsichtlich der Primär- und Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen ist daher nicht bekannt.
Die Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile der beiden Behandlungsgruppen waren vergleichbar.

***Akutes Koronarsyndrom***

In der MIRACL-Studie wurde 80 mg Atorvastatin bei 3.086 Patienten (Sortis n = 1.538, 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 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: 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 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 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 Revas-kularisierungsmaßnahmen | 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 Risikoreduktion (%) | Anzahl Ereignisse (Atorvastatin vs. Plazebo) | Absolute Risikoreduktion[1] (%) | p-Wert |
|---|---|---|---|---|
| Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (akuter Herzinfarkt mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang, stummer Herzinfarkt, Tod durch koronare Herzkrankheit, instabile Angina pectoris, koronare Bypassoperation, perkutane 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 bis 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 bis 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***

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

***Verteilung***

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

***Biotransformation***

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

***Elimination***

Atorvastatin wird nach hepatischer und/oder extrahepatischer Umwandlung hauptsächlich über die Galle eliminiert. Jedoch scheint der Wirkstoff keinem signifikanten enterohepatischen Kreislauf zu unterliegen.
Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Atorvastatin aus dem Plasma beträgt beim Menschen annähernd 14 Stunden. Die Halbwertszeit für die HMG-CoA-Reduktase-Hemmaktivität beträgt annähernd 20 bis 30 Stunden. Dies wird auf den Beitrag der biologisch aktiven Metaboliten zur Hemmaktivität zurückgeführt wird.
***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:*** In einer offenen Studie über acht Wochen wurden pädiatrische Patienten (Alter: sechs bis 17 Jahre) im Tanner Stadium 1 (n = 15) und Tanner Stadium $\geq$2 (n = 24) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und einem Ausgangswert für LDL-C $\geq$ 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.
***Niereninsuffizienz:*** Eine Erkrankung der Nieren hat keinen Einfluss auf die Plasmaspiegel von Atorvastatin und seiner aktiven Metaboliten oder auf ihre Wirkungen auf die Lipide.
***Leberinsuffizienz:*** 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 Beeinträchtigung der Aufnahme von Atorvastatin in der Leber ist bei diesen Patienten ebenfalls möglich. Die möglichen Folgen für die Wirksamkeit sind nicht bekannt.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Atorvastatin zeigte in 4 In-vitro-Tests und einer In-vivo-Untersuchung kein mutagenes und klastogenes Potenzial. Atorvastatin erwies sich bei Ratten als nicht kanzerogen, allerdings wurden bei Mäusen bei hohen Dosen (die zum 6- bis 11fachen der beim Menschen mit der höchsten empfohlenen Dosis erreichten AUC (0 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:***

Natriumdodecylsulfat, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Trometamol, Eisenoxid gelb (E 172), Magnesiumstearat, Talkum, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A).

***Filmüberzug:***

Carmellose-Natrium, Glycerol, Trometamol, Natriumdodecylsulfat, Hydroxyethylcellulose.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium - Blister

***Packungsgrößen:*** 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 42, 49, 50, 56, 63, 70, 77, 84, 90, 91, 98, 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

## 7. Inhaber der Zulassung

Hexal Pharma GmbH, A-1020 Wien.

## 8. Zulassungsnummer

1–29377

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

27. Juli 2010

## 10. Stand der Information

Jänner 2014

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig.