

Atoris® 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atoris® 10 mg Filmtabletten
Atoris® 20 mg Filmtabletten
Atoris® 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Atoris 10 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 10 mg Atorvastatin in Form von Atorvastatin-Hemicalcium.

Atoris 20 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 20 mg Atorvastatin in Form von Atorvastatin-Hemicalcium.

Atoris 40 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 40 mg Atorvastatin in Form von Atorvastatin-Hemicalcium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

10 mg Filmtabletten
56,9 mg Lactose-Monohydrat/Filmtablette
20 mg Filmtabletten
113,8 mg Lactose-Monohydrat/Filmtablette
40 mg Filmtabletten
227,6 mg Lactose-Monohydrat/Filmtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

10 mg Filmtabletten: weiß, rund, leicht konvex mit abgekanstem Rand, Durchmesser 6 mm.

20 mg Filmtabletten: weiß, rund, leicht konvex mit abgekanstem Rand, Durchmesser 8 mm.

40 mg Filmtabletten: weiß, rund, leicht konvex mit abgekanstem Rand, Durchmesser 10 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

Atoris ist als Zusatzmaßnahme zu einer Diät zur Senkung des erhöhten Gesamtcholesterins (Gesamt-C), LDL-Cholesterins (LDL-C), der Apolipoprotein B- und Triglycerid-Werte bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren mit Primärer Hypercholesterinämie einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (Gemischtes) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb der Fredrickson-

Klassifikation) indiziert, wenn Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.

Atoris ist auch angezeigt, um zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Therapien (wie z.B. der LDL-Apherese) bzw. wenn diese Maßnahmen nicht zur Verfügung stehen, die Gesamt-Cholesterin- und LDL-Cholesterin-Werte bei Erwachsenen mit Familiärer Homozygoter Hypercholesterinämie zu senken.

Zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen

Zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen bei erwachsenen Patienten, bei denen davon auszugehen ist, dass ein hohes Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis besteht (siehe Abschnitt 5.1), zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren.

4.2 Dosierung und Art Dauer der Anwendung

Dosierung

Vor Beginn der Behandlung mit Atoris ist der Patient auf eine cholesterinsenkende Standarddiät zu setzen, die er während der Behandlung mit Atoris fortsetzen sollte.

Die Dosis ist abhängig von den Ausgangswerten des LDL-Cholesterins, dem Behandlungsziel und dem Ansprechen des Patienten individuell anzupassen.

Die übliche Anfangsdosis liegt bei einmal täglich 10 mg. Dosisanpassungen sind in zeitlichen Abständen von 4 Wochen oder mehr vorzunehmen. Die Höchstdosis beträgt einmal täglich 80 mg.

Primäre Hypercholesterinämie und Kombinierte (Gemischte) Hyperlipidämie

Die meisten Patienten werden mit Atoris 10 mg einmal täglich kontrolliert. Eine therapeutische Wirkung ist innerhalb von 2 Wochen nachweisbar und der maximale therapeutische Effekt wird normalerweise innerhalb von 4 Wochen erreicht. Die therapeutische Wirkung wird unter Dauerbehandlung aufrechterhalten.

Familiäre Heterozygote Hypercholesterinämie

Die Behandlung der Patienten sollte mit einer Dosierung von 10 mg Atoris täglich begonnen werden. Die Dosierung ist individuell in Abständen von 4 Wochen bis auf 40 mg täglich anzupassen. Anschließend kann die Dosis entweder auf eine Maximaldosis von bis zu 80 mg täglich erhöht oder ein gallensäurebindendes Ionenaustauscherharz mit einer Dosis von 40 mg Atorvastatin einmal täglich kombiniert werden.

Familiäre Homozygote Hypercholesterinämie

Hierzu liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Die Dosis von Atorvastatin bei Patienten mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie liegt bei 10 bis 80 mg täglich (siehe Abschnitt 5.1). Atorvastatin sollte bei diesen Patienten als zusätzliche Maßnahme zu anderen lipidsenkenden Therapien (z.B. LDL-Apherese) eingesetzt werden bzw. wenn solche Behandlungsmaßnahmen nicht zur Verfügung stehen.

Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen

In primären Präventionsstudien lag die Dosierung bei 10 mg/Tag. Es sind eventuell höhere Dosen notwendig, um (LDL-) Cholesterinspiegel zu erzielen, die den aktuellen Richtlinien entsprechen.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Atoris sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Atoris ist bei Patienten mit einer aktiven Lebererkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Menschen

Bei Anwendung der empfohlenen Dosierung sind Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten über 70 Jahren mit denjenigen vergleichbar, die innerhalb der allgemeinen Population festgestellt wurden.

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 mit Heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie ab 10 Jahren beträgt die empfohlene Initialdosis 10 mg Atorvastatin pro Tag (siehe Abschnitt 5.1). Die Dosis kann je nach Ansprechen und Verträglichkeit auf 80 mg pro Tag erhöht werden. Die Dosis sollte je nach empfohlenem Therapieziel individuell angepasst werden. Anpassungen sollten im Intervall von mindestens 4 Wochen erfolgen. Die Dosistitration auf 80 mg pro Tag wird durch Studiendaten bei Erwachsenen und begrenzte klinische Daten aus Studien an Kindern mit Heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie unterstützt (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Atoris® 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Filmtabletten

Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern mit Heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 6 bis 10 Jahren aus unverblindeten Studien vor. Atorvastatin darf bei Kindern im Alter von unter 10 Jahren nicht angewendet werden. Derzeit verfügbare Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Empfehlungen zur Dosierung sind jedoch nicht möglich.

Andere pharmazeutische Formen/Stärken können bei dieser Patientenpopulation besser geeignet sein.

Gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln

Bei Patienten, welche die Virostatika Elbasvir/Grazoprevir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion oder Letemovir zur Vorbeugung einer Cytomegalievirus-Infektion gemeinsam mit Atorvastatin einnehmen, sollte eine Atorvastatin-Dosis von 20 mg/Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die Anwendung von Atorvastatin bei Patienten, die Letemovir in Kombination mit Ciclosporin einnehmen, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Atoris ist bei folgenden Patienten kontraindiziert:

- Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei aktiven Lebererkrankungen oder unklaren anhaltend erhöhten Serum-Transaminase-Werten, die das 3fache des normalen Höchstwertes übersteigen
- in der Schwangerschaft, während der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten empfängnisverhütenden Maßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.6).
- die mit den Virostatika Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion behandelt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Leberfunktionsstörung

Vor Behandlungsbeginn sowie in periodischen Abständen während der Behandlung sind Leberfunktionstests durchzuführen.

Bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome entwickeln, die auf eine Leberschädigung hinweisen, müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden. Patienten, bei denen die Transaminasewerte ansteigen, müssen überwacht werden, bis die Auffälligkeiten verschwinden. Sollte die Erhöhung der Transaminasewerte auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes (ULN) anhalten, wird eine Dosisreduktion bzw. der Abbruch der Behandlung mit Atoris empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Atoris ist bei Patienten, die wesentliche Mengen Alkohol konsumieren bzw. bei denen in der Vorgeschichte eine Lebererkrankung auftrat, mit Vorsicht anzuwenden.

Schlaganfallprävention durch aggressive Reduktion der Cholesterinspiegel (SPARCL)

In einer Post-hoc-Analyse der Schlaganfallsubtypen bei Patienten ohne koronare Herzkrankheit (KHK), die kurz zuvor einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten hatten, fand man bei Patienten, die eine Behandlung mit Atorvastatin 80 mg begonnen hatten, eine höhere Inzidenz für einen hämorrhagischen Insult als bei Placebo-Patienten. Das erhöhte Risiko wurde insbesondere bei Patienten beobachtet, die bereits vor Studienbeginn einen hämorrhagischen Schlaganfall oder lakunären Infarkt erlitten hatten. Bei Patienten mit vorangegangenen hämorrhagischen Schlaganfall oder lakunären Infarkt ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Behandlung mit Atorvastatin 80 mg unsicher und das mögliche Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls sollte vor Behandlungsbeginn sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Einfluss auf die Skelettmuskulatur

Wie andere HMG-CoA-Reduktasehemmer kann Atorvastatin in seltenen Fällen die Skelettmuskulatur beeinflussen und Myalgie, Myositis sowie eine Myopathie verursachen, die sich zu einer Rhabdomyolyse entwickeln kann, einem potentiell lebensbedrohlichen Zustand, der durch deutlich erhöhte Kreatinkinase-(CK-) Spiegel (> 10fache des oberen Normwertes (ULN)), Myoglobinämie und Myoglobinurie gekennzeichnet ist, die zu Nierenversagen führen kann.

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

Vor Behandlungsbeginn

Atorvastatin sollte bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für das Auftreten einer Rhabdomyolyse mit Vorsicht verordnet werden. Vor einem Behandlungsbeginn mit Statinen sollte bei Vorliegen folgender Situationen eine Messung der Kreatinkinase-(CK-)Spiegel vorgenommen werden:

- Nierenfunktionsstörungen
- Hypothyreose
- Persönliche oder familiäre Vorgeschichte mit erblichen Muskelfunktionsstörungen
- in der Vorgeschichte aufgetretene muskuläre Toxizität unter Behandlung mit einem Statin oder Fibrat
- zurückliegende Lebererkrankung bzw. Alkoholkonsum in wesentlichen Mengen
- bei älteren Patienten (über 70 Jahre) muss die Notwendigkeit einer solchen Maßnahme abhängig vom Vorliegen anderer prädisponierender Faktoren für das Auftreten einer Rhabdomyolyse erwogen werden.
- Umstände, bei denen eine Erhöhung der Plasmaspiegel eintreten kann, wie beispielsweise Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5) und spezielle Patientengruppen einschließlich genetische Subpopulationen (siehe Abschnitt 5.2).

In solchen Situationen ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich und es wird die klinische Überwachung empfohlen.

Wenn die CK-Spiegel vor Behandlungsbeginn signifikant erhöht sind (um mehr als das 5fache des oberen Normwertes), darf die Behandlung nicht begonnen werden.

Bestimmung der Kreatinkinase-Werte

Die Kreatinkinase-(CK-)Werte sollten nicht nach anstrengender körperlicher Betätigung oder bei Vorliegen einer plausiblen anderen Ursache für einen CK-Anstieg gemessen werden, da dies die Interpretation der Werte erschwert. Wenn die CK-Spiegel vor Behandlungsbeginn signifikant erhöht sind (um mehr als das 5fache des oberen Normwertes), sollten die Spiegel innerhalb von 5 bis 7 Tagen nochmals gemessen werden, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Überwachung während der Behandlung

- Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie ihren Arzt umgehend über auftretende Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe oder Muskelschwäche informieren, insbesondere wenn diese mit Unwohlsein oder Fieber einhergehen.
- Wenn diese Symptome auftreten, während der Patient mit Atorvastatin behan-

Atoris® 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Filmtabletten

delt wird, müssen die CK-Werte bestimmt werden. Wenn sich herausstellt, dass diese Werte signifikant erhöht sind (um mehr als das 5fache des oberen Normwertes), sollte die Behandlung abgebrochen werden.

- Wenn die Muskelsymptome schwerwiegend sind und täglich Beschwerden verursachen, muss erwogen werden die Behandlung abzubrechen, auch wenn die CK-Spiegel unter dem 5fachen des oberen Normwertes liegen.
- Wenn die Symptome verschwinden und die CK-Werte sich normalisiert haben, kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit Atorvastatin oder der Behandlungsbeginn mit einem anderen Statin bei niedrigster Dosierung und unter strenger Überwachung in Betracht gezogen werden.
- Atorvastatin muss abgesetzt werden, wenn klinisch signifikant erhöhte CK-Spiegel (über dem 10fachen des oberen Normwertes) auftreten, bzw. wenn eine Rhabdomyolyse diagnostiziert wird oder der Verdacht darauf besteht.

Gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln

Das Risiko für das Auftreten einer Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn Atorvastatin gleichzeitig mit bestimmten anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen können, wie z. B. starke Hemmer von CYP3A4 oder Transportproteinen (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, Letemovir und bestimmte HIV-Protease-Inhibitoren einschließlich Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir, Tipranavir/Ritonavir usw.). Darüber hinaus kann die Gefahr einer Myopathie erhöht sein bei gleichzeitiger Anwendung von Gemfibrozil und anderen Fibraten, Virostatika zur Behandlung von Hepatitis C (HCV) (z. B. Boceprevir, Telaprevir, Elbasvir/Grazoprevir, Ledipasvir/Sofosbuvir), Erythromycin, Niacin oder Ezetimib. Wenn möglich, sollten anstelle dieser Arzneimittel alternative (nicht interagierende) Therapiemaßnahmen in Betracht gezogen werden.

In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen, einschließlich Atorvastatin, 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 Absetzens der Behandlung mit Statinen fortbeste-

hen, positive Anti-HMG-CoA-Reduktase-Antikörper und Besserung durch Immunsuppressiva.

Falls die gleichzeitige Verabreichung dieser Arzneimittel mit Atorvastatin erforderlich ist, sind Nutzen und Risiko der gleichzeitigen Therapie sorgfältig abzuwägen. Wenn Patienten Arzneimittel erhalten, die die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen, wird eine niedrigere Maximaldosis von Atorvastatin empfohlen. Bei starken CYP3A4-Hemmern muss zusätzlich eine niedrigere Anfangsdosis von Atorvastatin in Erwägung gezogen werden und die geeignete klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Atoris darf nicht zusammen mit systemischen Darreichungsformen von Fusidinsäure gegeben werden, auch nicht innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen der Therapie mit Fusidinsäure. Sofern die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet wird, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Bei Patienten, die Fusidinsäure und Statine in Kombination erhielten, wurde über das Auftreten einer Rhabdomyolyse berichtet (darunter einige Fälle mit Todesfolge, siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten darüber informiert werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn sie jedwede Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.

Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure wieder aufgenommen werden.

Sofern in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig ist, wie z. B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von Atoris mit Fusidinsäure nur im Einzelfall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von HMG-CoA-Reduktasehemmern (z. B. Atorvastatin) und Daptomycin kann das Risiko einer Myopathie und/oder Rhabdomyolyse erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5). Es sollte in Erwägung gezogen werden, Atoris bei Patienten, welche mit Daptomycin behandelt werden, vorübergehend abzusetzen, es sei denn, der Nutzen der gleichzeitigen Anwendung überwiegt das Risiko. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung unvermeidbar ist, sollten die CK-Werte zwei bis drei Mal wöchentlich bestimmt werden, und die Patienten sollten engmaschig auf jegliche Anzeichen oder Symptome hin überwacht werden, die auf eine Myopathie hindeuten könnten.

Kinder und Jugendliche

In einer 3-jährigen Studie zur Bewertung von Gesamtreifung und -entwicklung und des Tanner-Stadiums sowie Messung von Größe und Gewicht wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf Wachstum und Geschlechtsreife festgestellt (siehe Abschnitt 4.8).

Interstitielle Lungenkrankheit

Bei einigen Statinen wurde, besonders bei Langzeittherapie, in Ausnahmefällen eine interstitielle Lungenkrankheit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die auftretenden Beschwerden können dabei Dyspnoe, unproduktiven Husten und allgemeine Gesundheitsstörungen (Erschöpfung, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. Wenn vermutet wird, dass ein Patient eine interstitielle Lungenkrankheit entwickelt hat, sollte die Statintherapie abgebrochen werden.

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol / L, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

Sonstige Bestandteile

Lactose

Atoris enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf Atorvastatin

Atorvastatin wird durch das Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 (CYP3A4) metabolisiert und ist ein Substrat der hepatischen Transporter OATP1B1 (organic anion-

Atoris® 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Filmtabletten

transporting polypeptide 1B1) und OATP1B3 (organic anion-transporting polypeptide 1B3). Metaboliten von Atorvastatin sind Substrate von OATP1B1. Atorvastatin wird außerdem als Substrat der Efflux-Transporter P-Glykoprotein (P-gp) und BCRP (breast cancer resistance protein) identifiziert, wodurch die intestinale Resorption und biliäre Ausscheidung von Atorvastatin begrenzt sein könnten (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Hemmstoffe von CYP3A4 oder von Transportproteinen sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und einem erhöhten Myopathierisiko führen. Auch bei der gleichzeitigen Gabe von Atorvastatin zusammen mit anderen Arzneimitteln, die ein Myopathie induzierendes Potenzial aufweisen, wie etwa Fibrat und Ezetimib, kann das Risiko erhöht sein (siehe 4.3 und Abschnitt 4.4).

Hemmstoffe von CYP3A4

Es hat sich gezeigt, dass starke CYP3A4-Hemmer die Konzentrationen von Atorvastatin deutlich erhöhen (siehe Tabelle 1 und die nachfolgenden Erläuterungen). Soweit möglich sollte eine Begleittherapie mit starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, einigen Virostatika zur Behandlung von HCV [z. B. Elbasvir/Grazoprevir] und bestimmte HIV-Protease-Inhibitoren einschließlich Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir usw.) vermieden werden. In den Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Atorvastatin unumgänglich ist, sollte eine niedrigere Initial- und Maximaldosis erwogen werden und es wird eine entsprechende klinische Kontrolle des Patienten empfohlen (siehe Tabelle 1).

Mittelstarke CYP3A4-Hemmer (z. B. Erythromycin, Diltiazem, Verapamil und Fluconazol) können die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen (siehe Tabelle 1). Bei Anwendung von Erythromycin zusammen mit Statinen wurde ein erhöhtes Myopathierisiko beobachtet. Es wurden keine Interaktionsstudien zu den Auswirkungen von Amiodaron oder Verapamil auf Atorvastatin durchgeführt. Amiodaron und Verapamil sind bekannte CYP3A4-Hemmstoffe, und eine Begleittherapie mit Atorvastatin kann daher möglicherweise zu einer erhöhten Atorvastatin-Exposition führen. Deshalb sollte bei einer Begleittherapie mit einem mittelstarken CYP3A4-Hemmer eine niedrigere Maximaldosis von Atorvastatin erwogen werden und es wird eine entsprechende klinische Kontrolle des Patienten

empfohlen. Nach dem Behandlungsbeginn oder einer Dosisanpassung des Hemmstoffs wird eine entsprechende klinische Kontrolle empfohlen.

Induktoren von CYP3A4

Die gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin und Induktoren des Cytochrom-P-450-Isoenzym 3A4 (z. B. Efavirenz, Rifampicin, Johanniskraut) kann zu unterschiedlich starken Verringerungen der Plasmakonzentration von Atorvastatin führen. Aufgrund des dualen Interaktionsmechanismus von Rifampicin (Induktor des Cytochrom-P-450-Isoenzym 3A4 und Hemmer des hepatozellulären Aufnahmetransporters OATP1B1) wird die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin und Rifampicin empfohlen, da eine verzögerte Einnahme von Atorvastatin nach der Gabe von Rifampicin mit einer ausgeprägten Verringerung der Plasmakonzentration von Atorvastatin verbunden war. Die Auswirkungen von Rifampicin auf die Konzentration von Atorvastatin in den Hepatozyten ist jedoch unbekannt, und für den Fall, dass eine Komedikation nicht vermieden werden kann, sollten die Patienten sorgfältig hinsichtlich der Wirksamkeit überwacht werden.

Hemmstoffe von Transportern

Hemmstoffe von Transportproteinen können die systemische Exposition von Atorvastatin erhöhen. Ciclosporin und Letemovir sind beide Inhibitoren von Transportern, die an der Disposition von Atorvastatin beteiligt sind, d. h. OATP1B1/1B3, P-gp und BCRP, was zu einer erhöhten systemischen Exposition von Atorvastatin führt (siehe Tabelle 1). Die Auswirkungen einer Hemmung von hepatischen Aufnahmetransportern auf die Exposition von Atorvastatin in Hepatozyten sind nicht bekannt. Falls eine Komedikation nicht vermieden werden kann, wird eine Dosisreduktion und eine klinische Überwachung hinsichtlich der Wirksamkeit empfohlen (siehe Tabelle 1).

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

Gemfibrozil/Fibrate

Bei Monotherapie mit Fibraten treten gelegentlich muskuläre Störungen einschließlich Rhabdomyolyse auf. Bei gleichzeitiger Gabe von Fibraten und Atorvastatin kann das Risiko für das Auftreten derartiger Störungen erhöht sein. Falls eine Komedikation nicht vermieden werden kann, sollte die niedrigste zum Erreichen des Therapieziels notwendige Dosis von Atorvastatin ange-

wendet werden und eine entsprechende Kontrolle des Patienten erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Ezetimib

Die alleinige Anwendung von Ezetimib wird mit dem Auftreten von muskulären Erscheinungen einschließlich Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht. Daher kann bei gleichzeitiger Anwendung von Ezetimib und Atorvastatin das Risiko für das Auftreten derartiger Erscheinungen erhöht sein. Es wird eine entsprechende klinische Kontrolle des Patienten empfohlen.

Colestipol

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

Fusidinsäure

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

Sofern eine systemische Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, ist die Behandlung mit Atorvastatin während der gesamten Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Colchicin

Obwohl keine Wechselwirkungsstudien mit Atorvastatin und Colchicin durchgeführt wurden, sind Fälle von Myopathie bekannt, bei denen Atorvastatin gleichzeitig mit Colchicin verabreicht wurde. Atorvastatin und Colchicin dürfen nur mit besonderer Vorsicht gleichzeitig verordnet werden.

Daptomycin

Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von HMG-CoA-Reduktasehemmern (z. B. Atorvastatin) und Daptomycin wurden Fälle von Myopathie und/oder Rhabdomyolyse berichtet. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung unvermeidbar ist, wird

Atoris® 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Filmtabletten

zu einer angemessenen klinischen Überwachung geraten (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen von Atorvastatin auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

Digoxin

Wenn multiple Dosen von Digoxin und 10 mg Atorvastatin gleichzeitig verabreicht wurden, erhöhte sich die Steady-State-Konzentration von Digoxin geringfügig. Daher sollten Patienten, die Digoxin einnehmen, entsprechend überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin mit einem oralen Kontrazeptivum führte zu Erhöhungen der Plasmakonzentrationen an Norethindron und Ethinylöstradiol.

Warfarin

In einer klinischen Studie bei Patienten unter einer Dauertherapie mit Warfarin führte die gleichzeitige Verabreichung von 80 mg Atorvastatin täglich und Warfarin während der ersten 4 Therapietage zu einer leichten (ca. 1,7 Sekunden) Verkürzung der Prothrombinzeit, die sich jedoch innerhalb von 15 Behandlungstagen mit Atorvastatin normalisierte. Obwohl nur sehr seltene Fälle einer klinisch signifikanten Wechselwirkung mit Antikoagulanzen berichtet wurden, sollte bei Patienten, die Antikoagulanzen vom Coumarin-Typ einnehmen, vor der ersten Anwendung von Atorvastatin und während der ersten Therapiephase die Prothrombinzeit so häufig bestimmt werden, dass sichergestellt ist, dass keine signifikante Änderung der Prothrombinzeit eintritt. Wenn dann eine stabile Prothrombinzeit gesichert ist, kann sie in den Abständen, wie sie für Patienten unter Antiko-

gulanzen vom Coumarin-Typ üblich ist, kontrolliert werden. Wenn die Dosis von Atorvastatin verändert oder die Therapie abgebrochen wird, sollte die gleiche Vorgehensweise gewählt werden. Bei Patienten ohne Antikoagulantientherapie wurde Atorvastatin nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit in Verbindung gebracht.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen 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: Auswirkungen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin

Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	AUC ^{&} -Verhältnis	Klinische Empfehlungen [#]
Glecaprevir 400 mg einmal täglich/Pibrentasvir 120 mg einmal täglich, 7 Tage	10 mg einmal täglich für 7 Tage	8,3	Eine gemeinsame Anwendung mit Präparaten, die Glecaprevir oder Pibrentasvir enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Tipranavir 500 mg zweimal täglich/Ritonavir 200 mg zweimal täglich, 8 Tage (Tag 14 bis 21)	40 mg an Tag 1, 10 mg an Tag 20	9,4	Falls eine Komedikation mit Atorvastatin notwendig ist, 10 mg/Tag Atorvastatin nicht überschreiten. Eine klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.
Telaprevir 750 mg alle 8 Stunden, 10 Tage	20 mg als Einzelmalgabe	7,9	
Ciclosporin 5,2 mg/kg/Tag, stabile Dosis	10 mg einmal täglich über 28 Tage	8,7	
Lopinavir 400 mg zweimal täglich/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 14 Tage	20 mg einmal täglich über 4 Tage	5,9	Falls eine Komedikation mit Atorvastatin notwendig ist, wird eine niedrigere Atorvastatin-Erhaltungsdosis empfohlen. Bei höheren Atorvastatin-Dosen als 20 mg wird eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Clarithromycin 500 mg zweimal täglich, 9 Tage	80 mg einmal täglich über 8 Tage	4,5	
Saquinavir 400 mg zweimal täglich/Ritonavir (300 mg zweimal täglich von Tag 5 bis 7, Erhöhung auf 400 mg zweimal täglich an Tag 8), Tag 4 bis 18, jeweils 30 Minuten nach der Atorvastatin-Gabe	40 mg einmal täglich über 4 Tage	3,9	Falls eine Komedikation mit Atorvastatin notwendig ist, wird eine niedrigere Atorvastatin-Erhaltungsdosis empfohlen. Bei höheren Atorvastatin-Dosen als 40 mg wird eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Darunavir 300 mg zweimal täglich/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 9 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	3,4	
Itraconazol 200 mg einmal täglich, 4 Tage	40 mg als Einzelmalgabe	3,3	
Fosamprenavir 700 mg zweimal täglich/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg zweimal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	2,3	
Elbasvir 50 mg einmal täglich/Grazoprevir 200 mg einmal täglich, 13 Tage	10 mg als Einzeldosis	1,95	Bei gemeinsamer Anwendung mit Präparaten, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, sollte die Atorvastatin-Dosis eine Tagesdosis von 20 mg nicht überschreiten.
Letermovir 480 mg einmal täglich, 10 Tage	20 mg als Einzeldosis	3,29	Bei gemeinsamer Anwendung mit Präparaten, die Letermovir enthalten, sollte die Atorvastatin-Dosis eine Tagesdosis von 20 mg nicht über-

Atoris® 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Filmtabletten

			schreiten.
Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 28 Tage	1,74	keine besonderen Empfehlungen
Grapefruitsaft, 240 ml, einmal täglich*	40 mg als Einmalgabe	1,37	Große Mengen Grapefruitsaft und Atorvastatin sollten nicht gleichzeitig eingenommen werden.
Diltiazem 240 mg einmal täglich, 28 Tage	40 mg als Einmalgabe	1,51	Nach Therapiebeginn oder Dosisanpassung von Diltiazem wird eine geeignete klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Erythromycin 500 mg viermal täglich, 7 Tage	10 mg als Einmalgabe	1,33	Es werden eine niedrigere Maximaldosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Amlodipin 10 mg als Einmalgabe	80 mg als Einmalgabe	1,18	keine besonderen Empfehlungen
Cimetidin 300 mg viermal täglich, 2 Wochen	10 mg einmal täglich über 2 Wochen	1,00	keine besonderen Empfehlungen
Colestipol 10 g zweimal täglich, 24 Wochen	40 mg einmal täglich über 8 Wochen	0,74**	keine besonderen Empfehlungen
Antazidasuspension aus Magnesium- und Aluminiumhydroxid, 30 ml viermal täglich, 17 Tage	10 mg einmal täglich über 15 Tage	0,66	keine besonderen Empfehlungen
Efavirenz 600 mg einmal täglich, 14 Tage	10 mg über 3 Tage	0,59	keine besonderen Empfehlungen
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 7 Tage (gleichzeitige Verabreichung)	40 mg als Einmalgabe	1,12	Falls eine Komedikation notwendig ist, wird eine gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin zusammen mit Rifampicin unter klinischer Kontrolle empfohlen.
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 5 Tage (getrennte Verabreichung)	40 mg als Einmalgabe	0,20	
Gemfibrozil 600 mg zweimal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	1,35	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Fenofibrat 160 mg einmal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	1,03	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Boceprevir 800 mg dreimal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	2,3	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen. Die Atorvastatin-Dosis sollte bei gleichzeitiger Gabe von Boceprevir 20 mg täglich nicht überschreiten.

& Angabe als Verhältnis der Behandlungen (Komedikation plus Atorvastatin im Vergleich zu Atorvastatin alleine)

Zur klinischen Signifikanz siehe Abschnitte 4.4 und 4.5

* Enthält einen oder mehrere Inhaltsstoffe, die CYP3A4 hemmen, und kann die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen. Ein Glas Grapefruitsaft (240 ml) führte darüber hinaus zu einer 20,4%igen Abnahme der AUC des aktiven Orthohydroxy-Metaboliten. Große Mengen Grapefruitsaft (mehr als 1,2 Liter täglich über 5 Tage) erhöhten die AUC von Atorvastatin um das 2,5-Fache sowie die AUC der aktiven (Atorvastatin und Metaboliten) HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren um das 1,3-Fache.

** Verhältnis basierend auf einer einzelnen Probe 8 bis 16 Stunden nach der Dosierung.

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

Atorvastatin und Dosierung	Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel		
	Arzneimittel und Dosierung (mg)	AUC ^{&} -Verhältnis	Klinische Empfehlungen
80 mg einmal täglich über 10 Tage	Digoxin 0,25 mg einmal täglich, 20 Tage	1,15	Patienten, die Digoxin einnehmen, sollten in geeigneter Weise überwacht werden.
40 mg einmal täglich über 22 Tage	Orale Kontrazeptiva einmal täglich, 2 Monate - Norethindron 1mg - Ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	keine besonderen Empfehlungen
80 mg einmal täglich über 15 Tage	* Phenazon 600 mg als Einmalgabe	1,03	keine besonderen Empfehlungen
10 mg als Einmalgabe	Tipranavir 500 mg zweimal täglich/Ritonavir 200 mg zweimal täglich, 7 Tage	1,08	keine besonderen Empfehlungen

Atoris® 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Filmtabletten

10 mg einmal täglich über 4 Tage	Fosamprenavir 1400 mg zweimal täglich, 14 Tage	0,73	keine besonderen Empfehlungen
10 mg einmal täglich über 4 Tage	Fosamprenavir 700 mg zweimal täglich/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 14 Tage	0,99	keine besonderen Empfehlungen

& Angabe als Verhältnis der Behandlungen (Komedikation plus Atorvastatin im Vergleich zu Atorvastatin alleine)

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen, die schwanger werden können

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Therapie geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft

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

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

Deshalb sollte Atoris von schwangeren Frauen, von Frauen, die schwanger werden möchten oder glauben, schwanger zu sein, nicht angewendet werden. Für den Zeitraum der Schwangerschaft oder bis bekannt ist, dass keine Schwangerschaft vorliegt, sollte die Therapie mit Atoris abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Ob Atorvastatin oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übertreten, ist nicht bekannt. Bei Ratten wurden in der Milch ähnliche Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten wie im Plasma gemessen (siehe Abschnitt 5.3). Wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen sollten Frauen, die Atoris einnehmen, ihre Säuglinge nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3). Atorvastatin ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

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

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

Atoris hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In der 16.066 Patienten (8.755 Atorvastatin und 7.311 Placebo) mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 53 Wochen umfassenden Datenbank der plazebokontrollierten klinischen Studien mit Atorvastatin brachen 5,2 % der Atorvastatin-Patienten und 4,0 % der Patienten unter Placebo die Therapie wegen Nebenwirkungen ab.

Aufgrund der Daten aus klinischen Studien und weitgehenden Erfahrungen nach Markteinführung deckt die folgende Liste das Nebenwirkungsprofil von Atoris ab.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Nasopharyngitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombopenie

Gefäßerkrankungen

Selten: Vaskulitis

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: allergische Reaktionen

Sehr selten: anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyperglykämie

Gelegentlich: Hypoglykämie, Gewichtszunahme, Anorexie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Alpträume, Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Benommenheit, Parästhesien, Hypästhesien, Störung des Geschmacksempfindens, Amnesie

Selten: periphere Neuropathie

Nicht bekannt: Myasthenia gravis

Augenerkrankungen

Gelegentlich: verschwommenes Sehen

Selten: Sehstörungen

nicht bekannt: Okuläre Myasthenie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Sehr selten: Hörverlust

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: pharyngolaryngeale Schmerzen, Nasenbluten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Verstopfung, Blähungen, Dyspepsie, Übelkeit, Durchfall

Gelegentlich: Erbrechen, Ober- und Unterbauchschmerzen, Aufstoßen, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Hepatitis

Selten: Cholestase

Sehr selten: Leberversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus, Alopezie

Selten: angioneurotisches Ödem, bullöses Exan-

Atoris® 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Filmtabletten

them einschl. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, Lichenoider Arzneimittelreaktion

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelspasmen, Gelenkschwellungen, Rückenschmerzen

Gelegentlich: Nackenschmerzen, Muskelschwäche

Selten: Myopathie, Myositis, Rhabdomyolyse, Muskelfibrillation, Tendopathie (manchmal verkompliziert durch eine Sehnenruptur)

Sehr selten: Lupus-ähnliches Syndrom.

Nicht bekannt: immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden

Gelegentlich: Unwohlsein, Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, periphere Ödeme, Erschöpfung, Fieber

Untersuchungen

Häufig: veränderte Leberfunktions-tests, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut

Gelegentlich: positiver Test auf weiße Blutzellen im Urin

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

Erhöhte Kreatinkinase(CK)-Konzentrationen im Serum, die über dem 3-Fachen des oberen Normwertes lagen, wurden in klinischen Studien bei 2,5 % der Patienten unter Behandlung mit Atorvastatin beobachtet, ähnlich wie bei anderen HMG-

CoA-Reduktase-Hemmern. Werte über dem 10-Fachen des oberen Normwertes traten bei 0,4 % der mit Atorvastatin behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren, die mit Atorvastatin behandelt wurden, hatten ein Nebenwirkungsprofil, das im Allgemeinen demjenigen von Patienten unter Placebo entsprach. Die häufigsten Nebenwirkungen, die unabhängig von der Kausalitätsbeurteilung in beiden Gruppen beobachtet wurden, waren Infektionen. In einer 3-jährigen Studie zur Bewertung von Gesamtreifung und -entwicklung und des Tanner-Stadiums sowie Messung von Größe und Gewicht wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf Wachstum und Geschlechtsreife festgestellt. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil bei Kindern und Jugendlichen entsprach weitgehend dem bekannten Sicherheitsprofil von Atorvastatin bei erwachsenen Patienten.

Die Datenbank zur klinischen Sicherheit enthält auch Daten von 520 pädiatrischen Patienten, die Atorvastatin erhielten. Davon waren 7 Patienten jünger als 6 Jahre, 121 Patienten im Alter zwischen 6 und 9 Jahren, und 392 Patienten waren zwischen 10 und 17 Jahre alt. Basierend auf den verfügbaren Daten ähneln Frequenz, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern denen Erwachsener.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Störung der Sexualfunktion
- Depressionen
- in Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4)
- Diabetes mellitus: die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyceridwerte, bestehende Hypertonie).

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de an-

zuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine spezielle Behandlung steht im Fall einer Überdosierung mit Atoris nicht zur Verfügung. Falls eine Überdosierung auftritt, ist der Patient symptomatisch zu behandeln und es sollten, falls erforderlich, unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Leberfunktionstests sind durchzuführen und die Serum-CK-Spiegel sollten überwacht werden. Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Atorvastatin lässt die Hämodialyse keine signifikante Beschleunigung der Atorvastatin-Clearance erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Regulierung der Lipidwerte, HMG-CoA-Reduktasehemmer
ATC-Code: C10A A05

Wirkmechanismus

Atorvastatin ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase, des katalysierenden Enzyms für die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym A zu Mevalonat, einem Vorläufer der Sterole, einschließlich des Cholesterins. Triglyceride und Cholesterin werden in der Leber in Lipoproteine sehr niedriger Dichte (VLDL) eingebaut und zwecks Weitertransports in das periphere Gewebe an das Plasma abgegeben. Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) werden aus VLDL gebildet und vorwiegend durch den Rezeptor mit hoher Affinität für LDL abgebaut (LDL-Rezeptor).

Pharmakodynamische Wirkungen

Atorvastatin senkt die Plasmaserumkonzentrationen von Cholesterin und Lipoprotein, indem es die HMG-CoA-Reduktase und nachfolgende Cholesterinbiosynthese in der Leber hemmt und die Zahl der hepatischen LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche für eine verstärkte Aufnahme und den Abbau von LDL erhöht.

Atorvastatin senkt die LDL-Produktion und die Zahl der LDL-Partikel. Atorvastatin bewirkt einen tiefgreifenden und nachhaltigen Anstieg der LDL-Rezeptoraktivität, verbunden mit einer positiven Veränderung hinsichtlich der Qualität der zirkulierenden LDL-Partikel. Atorvastatin ist wirksam zur Senkung des LDL-Cholesterins bei Patienten mit familiärer Homozygoter Hypercholesterinämie, einer Population, die nicht immer auf lipidsenkende Arzneimittel angesprochen hat.

Atoris® 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Filmtabletten

Wie in einer Dosis-Wirkungs-Studie gezeigt wurde, senkt Atorvastatin nachweislich die Konzentrationen des Gesamt-Cholesterins (30 % bis 46 %), des LDL-Cholesterins (41 % bis 61 %), des Apolipoproteins B (34 % bis 50 %) und der Triglyceride (14 % bis 33 %), und führt gleichzeitig zu variablen Anstiegen von HDL-Cholesterin und Apolipoprotein A1.

Diese Ergebnisse wurden übereinstimmend bei Patienten mit familiärer Heterozygoter Hypercholesterinämie, nicht-familiären Formen der Hypercholesterinämie sowie Gemischter Hyperlipidämie, einschließlich von Patienten mit nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus beobachtet.

Es wurde nachgewiesen, dass eine Senkung von Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Apolipoprotein B das Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und auch die kardiovaskuläre Sterblichkeit senkt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Homozygote Familiäre Hypercholesterinämie

In eine offene Multizenter-Compassionate-Use-Studie über acht Wochen mit einer optionalen Verlängerungsphase von variabler Dauer wurden 335 Patienten eingeschlossen. Bei 89 dieser Patienten wurde eine Homozygote Familiäre Hypercholesterinämie diagnostiziert. Die durchschnittliche prozentuale Senkung des LDL-Cholesterins belief sich bei diesen 89 Patienten auf ca. 20 %. Atorvastatin wurde in Dosen bis zu 80 mg pro Tag verabreicht.

Atherosklerose

In der REVERSAL-Studie hinsichtlich einer Umkehr der Atherosklerose durch Aggressive Lipidsenkung (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) wurde die Wirkung einer intensiven Lipidsenkung mit Atorvastatin 80 mg gegenüber einer mäßigen Lipidsenkung mit Pravastatin 40 mg auf die koronare Atherosklerose durch intravaskuläre Ultraschalluntersuchungen (IVUS) während einer Koronarangiographie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit untersucht. Bei dieser randomisierten, doppelblinden, kontrollierten klinischen Multicenterstudie wurde bei 502 Patienten zu Beginn und nach 18 Monaten eine IVUS durchgeführt. Bei der Atorvastatin-Gruppe (n = 253) wurde kein Fortschreiten der Atherosklerose beobachtet.

Die durchschnittliche Prozentänderung gegenüber dem Ausgangswert lag beim ge-

samten Atheromvolumen (dem primären Studienkriterium) in der Atorvastatin-Gruppe bei -0,4 % (p = 0,98) und in der Pravastatin-Gruppe (n = 249) bei +2,7 % (p = 0,001). Im Vergleich zu Pravastatin war die Wirkung von Atorvastatin statistisch signifikant (p = 0,02). Die Wirkung der intensiven Lipidsenkung auf die kardiovaskulären Endpunkte (z.B. Notwendigkeit einer Revaskularisation, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Herztod) wurde bei dieser Studie nicht untersucht.

In der Atorvastatin-Gruppe wurde das LDL-Cholesterin von einem Ausgangswert von 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28) auf einen Mittelwert von 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) gesenkt, in der Pravastatin-Gruppe wurde das LDL-Cholesterin von einem Ausgangswert von 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) auf einen Mittelwert von 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26) gesenkt (p < 0,0001). Atorvastatin senkte außerdem das mittlere Gesamtcholesterin (TC) signifikant um 34,1 % (Pravastatin: -18,4 %, p < 0,0001), die mittleren Triglycerid-Spiegel um 20 % (Pravastatin: -6,8 %, p < 0,0009), und das mittlere Apolipoprotein B um 39,1 % (Pravastatin: -22,0 %, p < 0,0001). Atorvastatin führte zu einem Anstieg des mittleren HDL-Cholesterins um 2,9 % (Pravastatin: +5,6 %, p = NS). Es wurde in der Atorvastatin-Gruppe eine mittlere Senkung der CRP um 36,4 % beobachtet, gegenüber einer Senkung um 5,2 % in der Pravastatin-Gruppe (p < 0,0001).

Die Studienergebnisse wurden bei einer Dosisstärke von 80 mg erzielt. Daher können sie nicht mit den niedrigeren Dosierungsstärken extrapoliert werden.

Die Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile der beiden Therapiegruppen waren vergleichbar.

Die Wirkung der intensiven Lipidsenkung auf schwere kardiovaskuläre Endpunkte wurde in dieser Studie nicht untersucht. Daher ist die klinische Signifikanz dieser Untersuchungsergebnisse im Hinblick auf die primäre und sekundäre Prävention kardiovaskulärer Ereignisse unbekannt.

Akutes Koronarsyndrom

In der MIRACL-Studie wurde 80 mg Atorvastatin bei 3.086 Patienten (Atorvastatin n = 1.538; Placebo n = 1.548) mit akutem Koronarsyndrom (Non-Q-Wave-Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris) untersucht. Die Behandlung wurde in der akuten Phase nach Klinikeinweisung

begonnen und über 16 Wochen durchgeführt. Durch die Therapie mit 80 mg Atorvastatin täglich verlängerte sich die Zeit bis zum Auftreten des kombinierten primären Endpunktes (Tod jeglicher Ursache, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Herzstillstand mit Reanimation oder Angina pectoris mit Hinweis auf eine zugrunde liegende Myokardischämie und erforderlicher Hospitalisierung), was eine Risikoreduktion um 16 % (p = 0,048) bedeutet. Dies beruhte hauptsächlich auf einer Verringerung der Wiedereinweisungen ins Krankenhaus bei Angina pectoris mit Hinweis auf eine zugrunde liegende Myokardischämie um 26 % (p = 0,018). Die anderen sekundären Endpunkte erreichten für sich alleine keine statistische Signifikanz (Insgesamt: Placebo: 22,2 %; Atorvastatin: 22,4 %).

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

Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen

Die Wirkung von Atorvastatin auf koronare Herzerkrankungen mit tödlichem bzw. nicht-tödlichem Ausgang wurde im Rahmen des lipidsenkenden Arms einer randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie, der Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), untersucht. Die Patienten litten unter Bluthochdruck, waren im Alter von 40 - 79 Jahren und wiesen in der Vorgeschichte keinen Myokardinfarkt oder eine Behandlung wegen Angina pectoris auf, wobei die Gesamtcholesterinspiegel bei $\leq$ 6,5 mmol/l (251 mg/dl) lagen. Alle Patienten wiesen mindestens 3 der vordefinierten kardiovaskulären Risikofaktoren auf: männlich, Alter $\geq$ 55 Jahre, Raucher, Diabetes mellitus, KHK bei einem Verwandten ersten Grades in der Vorgeschichte, Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin > 6, periphere Gefäßerkrankung, linksventrikuläre Hypertrophie, zurückliegendes zerebrovaskuläres Ereignis, spezifische EKG-Veränderungen, Proteinurie/ Albuminurie. Nicht bei allen eingeschlossenen Patienten wurde ein hohes Risiko für das Auftreten eines ersten kardiovaskulären Ereignisses angenommen.

Die Patienten wurden mit einer antihypertensiven Therapie (entweder Amlodipin oder eine Therapie auf Atenololbasis) sowie entweder Atorvastatin 10 mg täglich (n = 5.168) oder Placebo (n = 5.137) behandelt.

Die absolute und relative Risikoreduktion durch Atorvastatin stellt sich wie folgt dar:

Ereignis	Relative Risiko-Reduktion	Anzahl der Ereignisse (Atorvastatin)	Absolute Risiko-Reduktion ¹	
----------	---------------------------	--------------------------------------	--	--

Atoris® 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Filmtabletten

	(%)	tin vs. Placebo	(%)	p-Wert
KHK mit tödlichem Ausgang sowie nicht tödlicher MI	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Kardiovaskuläre Ereignisse und Revaskularisationsmaßnahmen insgesamt	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
Koronare Ereignisse insgesamt	29 %	178 vs. 247	1,4 %	0,0006

¹ Basierend auf der Differenz der Ereignisdaten (Rohdaten) über den medianen Nachuntersuchungszeitraum von 3,3 Jahren.

KHK = Koronare Herzkrankheit; MI = Myokardinfarkt

Die Gesamt-Mortalität und kardiovaskuläre Mortalität waren nicht signifikant reduziert (185 vs. 212 Ereignisse, $p = 0,17$ und 74 vs. 82 Ereignisse, $p = 0,51$). In der Untergruppenanalyse nach Geschlecht (81 % Männer, 19 % Frauen) wurde eine positive Wirkung von Atorvastatin bei Männern festgestellt, konnte jedoch bei Frauen möglicherweise aufgrund der geringen Ereignisrate in der weiblichen Untergruppe nicht nachgewiesen werden. Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität waren bei den weiblichen Patienten numerisch höher (38 vs. 30 und 17 vs. 12), dies war jedoch statistisch nicht signifikant. Es wurde eine signifikante Behandlungsinteraktion durch die antihypertensive Ausgangstherapie beobachtet. Beim primären Endpunkt (tödliche KHK plus nicht tödlicher MI) zeigte sich eine signifikante Reduktion durch Atorvastatin bei Patienten, die mit Amlodipin behandelt wurden (HR 0,47 (0,32 - 0,69), $p = 0,00008$), jedoch nicht bei denjenigen, die mit Atenolol behandelt wurden (HR 0,83 (0,59 - 1,17), $p = 0,287$).

Die Wirkung von Atorvastatin auf eine kardiovaskuläre Erkrankung mit tödlichem bzw. nicht-tödlichem Ausgang wurde auch im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Multicenter-Studie, der Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), an Patienten mit Typ-2-Diabetes im Alter von 40-75 Jahren ohne kardiovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte untersucht, bei denen das LDL-Cholesterin $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) und die Triglyceride $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl) betrugen. Alle Patienten wiesen mindestens einen der folgenden Risikofaktoren auf: Hypertonie, aktueller Tabakkonsum, Retinopathie, Mikroalbuminurie bzw. Makroalbuminurie.

Die Patienten wurden über einen medianen Nachbehandlungszeitraum von 3,9 Jahren entweder mit Atorvastatin 10 mg täglich ($n = 1.428$) oder mit Placebo ($n = 1.410$) behandelt.

Die absolute und relative Risikoreduktion durch Atorvastatin stellt sich wie folgt dar:

Ereignis	Relative Risiko-Reduktion (%)	Anzahl der Ereignisse (Atorvastatin vs. Placebo)	Absolute Risiko-Reduktion ¹ (%)	p-Wert
Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (akuter Herzinfarkt mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang, stummer Herzinfarkt, Tod durch koronare Herzkrankheit, instabile Angina pectoris, koronare Bypassoperation, perkutane transluminale Koronarangioplastie, Revaskularisationsmaßnahmen, Schlaganfall)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,001
Herzinfarkt (akuter Herzinfarkt mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang, stummer Herzinfarkt)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,0070
Schlaganfälle (mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

¹ Basierend auf der Differenz der Ereignisraten (Rohdaten) über den medianen Nachuntersuchungszeitraum von 3,9 Jahren.

Es gab keinerlei Hinweise für unterschiedliche Behandlungseffekte aufgrund des Geschlechts, des Alters oder der Ausgangs-LDL-Cholesterinwerte der Patienten. Ein positiver Trend wurde hinsichtlich der Mortalitätsrate beobachtet (82 Todesfälle in der Placebo-Gruppe vs. 61 Todesfälle in der Atorvastatin-Gruppe, $p = 0,0592$).

Rezidivierender Schlaganfall

In der Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels

(SPARCL)-Studie wurde die Wirkung von Atorvastatin 80 mg täglich gegenüber Placebo hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls bei 4.731 Patienten bewertet, die innerhalb der vorangegangenen 6 Monate einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten hatten und in der Vorgeschichte keine koronare Herzkrankheit (KHK) aufwiesen. Die Patienten waren zu 60 % Männer, 21 - 92 Jahre alt (Durchschnittsalter 63 Jahre) und wiesen einen durchschnittlichen Aus-

gangswert des LDL-Cholesterins von 133 mg/dl (3,4 mmol/l) auf. Das mittlere LDL-Cholesterin betrug während der Behandlung mit Atorvastatin 73 mg/dl (1,9 mmol/l) und lag während der Behandlung mit Placebo bei 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Die mittlere Nachbehandlungszeit betrug 4,9 Jahre.

Atorvastatin 80 mg reduzierte das Risiko des primären Endpunktes tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall im Vergleich

Atoris® 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Filmtabletten

zu Placebo um 15 % (HR 0,85; 95 % CI, 0,72 - 1,00; p = 0,05) bzw. um 16 % (HR 0,84; 95 % CI, 0,71 - 0,99; p = 0,03) nach Berichtigung bezüglich der Ausgangsfaktoren. Die allgemeine Mortalität (alle Ursachen) lag bei Atorvastatin bei 9,1 % (216/2.365) gegenüber 8,9 % (211/2.366) in der Placebo-Gruppe.

In einer Post-hoc-Analyse senkte Atorvastatin 80 mg im Vergleich zu Placebo die Inzidenz eines ischämischen Infarkts (218/2.365, 9,2 % vs. 274/2.366, 11,6 %, p = 0,01) und erhöhte die Inzidenz eines hämorrhagischen Infarkts (55/2.365, 2,3 % vs. 33/2.366, 1,4 %, p = 0,02).

- Das Risiko eines hämorrhagischen Infarkts war bei denjenigen Patienten erhöht, die bereits vor Studieneinschluss einen hämorrhagischen Infarkt erlitten hatten (7/45 unter Atorvastatin versus 2/48 unter Placebo; HR 4,06; 95 % CI, 0,84 - 19,57) und das Risiko für einen ischämischen Infarkt war bei beiden Gruppen vergleichbar (3/45 unter Atorvastatin versus 2/48 unter Placebo; HR 1,64; 95 % CI, 0,27 - 9,82).
- Das Risiko eines hämorrhagischen Infarkts war bei solchen Patienten erhöht, die bereits vor Studieneinschluss einen lakunären Infarkt erlitten hatten (20/708 unter Atorvastatin versus 4/701 unter Placebo; HR 4,99; 95 % CI, 1,71 - 14,61), aber das Risiko für das Auftreten eines ischämischen Infarkts war bei diesen Patienten ebenfalls vermindert (79/708 unter Atorvastatin versus 102/701 unter Placebo; HR 0,76; 95 % CI, 0,57 - 1,02). Es ist möglich, dass das Netto-Risiko für das Auftreten eines Infarkts bei Patienten erhöht ist, die in der Vorgeschichte einen lakunären Infarkt erlitten hatten und nun Atorvastatin 80 mg/Tag erhielten.

Bei der Untergruppe der Patienten mit vorherigem hämorrhagischen Infarkt lag

die allgemeine Mortalität (alle Ursachen) bei 15,6 % (7/45) unter Atorvastatin versus 10,4 % (5/48) unter Placebo. In der Untergruppe der Patienten mit vorangegangenen lakunären Infarkt lag die allgemeine Mortalität (alle Ursachen) bei 10,9 % (77/708) unter Atorvastatin im Vergleich zu 9,1 % (64/701) unter Placebo.

Kinder und Jugendliche

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

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

Ab der zweiten Woche gingen die Mittelwerte für LDL-C, TC, 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 prozentuale 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 TC ca. 40 % bzw. 30 % bei allen Dosierungen.

In eine zweite offene, einarmige Studie wurden 271 Jungen und Mädchen mit Heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) im Alter von 6 bis 15 Jahren aufgenommen und bis zu 3 Jahre lang mit Atorvastatin behandelt. Für eine Aufnahme in die Studie musste eine bestätigte HeFH und ein Baseline-LDL-C-Wert ≥ 4 mmol/l (ca. 152 mg/dl) vorliegen. An der Studie nahmen 139 Kinder mit Tanner-Entwicklungsstadium 1 teil (im Allgemeinen im Alter von 6 bis 10 Jahren). Bei Kindern unter 10 Jahren betrug die Initialdosis Atorvastatin (einmal täglich) 5 mg als Kautablette. Kinder ab 10 Jahren erhielten eine Initialdosis von 10 mg Atorvastatin (einmal täglich). Bei allen Kindern konnte die Dosis erhöht werden, um einen LDL-C-Zielwert von $< 3,35$ mmol/l zu erreichen. Die mittlere gewichtete Dosis bei Kindern im Alter von 6 bis 9 Jahren betrug 19,6 mg und die mittlere gewichtete Dosis bei Kindern ab 10 Jahren 23,9 mg.

Der mittlere ($\pm$ SD) Baseline-LDL-C-Wert lag bei 6,12 (1,26) mmol/l, d. h. ca. 233 (48) mg/dl. Tabelle 3 unten enthält die endgültigen Ergebnisse.

Die Daten zeigten keinen Hinweis auf eine Auswirkung des Arzneimittels auf die Parameter für Wachstum und Entwicklung (d. h. Größe, Gewicht, BMI, Tanner-Stadium, Prüferbeurteilung von Reife und Entwicklung insgesamt) bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH, die im Rahmen der 3-jährigen Studie mit Atorvastatin behandelt wurden. Es wurden keine prüferbeurteilten Arzneimittelwirkungen auf Größe, Gewicht oder BMI nach Alter oder Geschlecht pro Termin festgestellt.

Tabelle 3 Lipidsenkende Wirkung von Atorvastatin bei männlichen und weiblichen Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (mmol/l)

Zeitpunkt	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Baseline	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Monat 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Monat 36/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)

TC= Gesamtcholesterin; LDL-C = Lipoprotein-Cholesterin niedriger Dichte; HDL-C = Lipoprotein-Cholesterin hoher Dichte; TG = Triglyceride; ApoB = Apolipoprotein B; „Monat 36/ET“ einschließlich Daten des abschließenden Termins bei Teilnehmern, welche die Studie vor dem geplanten Zeitpunkt nach 36 Monaten abbrachen, sowie Daten nach vollständigen 36 Monaten bei Teilnehmern mit Abschluss der 36-monatigen Teilnahme; „*“ = Monat 30 N für diesen Parameter war 207; „**“ = Baseline N für diesen Parameter war 270; „***“ = Monat 36/ET N für diesen Parameter war 243; „#“ = g/l für Apo B.

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

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie, die in eine offene Phase überging, wurden 187 Jungen und Mädchen

nach der Menarche im Alter von 10 bis 17 Jahren (14,1 Jahre im Durchschnitt), die an heterozygoter familiärer Hypercholesteri-

Atoris® 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Filmtabletten

nämie oder einer schweren Hypercholesterinämie litten, für 26 Wochen auf Atorvastatin (n = 140) oder Placebo (n = 47) randomisiert und erhielten anschließend alle Atorvastatin für weitere 26 Wochen. Die Dosis betrug 10 mg Atorvastatin einmal täglich für die ersten vier Wochen und wurde auf 20 mg erhöht, wenn das LDL-C >3,36 mmol/l war. In der 26-wöchigen Doppelblindphase führte Atorvastatin zu einem signifikanten Abfall der Plasmaspiegel von Gesamtcholesterin, LDL-C, Triglyceriden und Apolipoprotein B. Die durchschnittlichen LDL-C-Werte in der 26wöchigen Doppelblindphase lagen bei 3,38 mmol/l (Bereich: 1,81 bis 6,26 mmol/l) in der Atorvastatingruppe und 5,91 mmol/l (Bereich: 3,93 bis 9,96 mmol/l) unter Placebo.

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

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

Langzeiterfahrungen zu den Auswirkungen einer Atorvastatintherapie in der Kindheit auf eine verringerte Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter liegen nicht vor.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat auf die Auflage verzichtet, Studienergebnisse zu Atorvastatin in 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, Kombiniertes (Gemischtes) 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 Plasmakonzentrationen (C_{max}) werden innerhalb von 1 bis 2 Stunden erreicht. Die Resorptionsrate steigt proportional zur Atorvastatin-Dosis.

Nach oraler Verabreichung liegt die Bioverfügbarkeit von Atorvastatin Filmtabletten bei 95 % bis 99 % im Vergleich zur oralen Lösung. Die absolute Bioverfügbarkeit von Atorvastatin liegt bei ungefähr 12 % und die systemische Verfügbarkeit des HMG-CoA-Reduktase hemmenden Wirkstoffs beträgt ungefähr 30 %. Die geringe systemische Verfügbarkeit wird der präsystemischen Clearance über die gastrointestinale Mucosa bzw. dem First-Pass-Metabolismus in der Leber zugeschrieben.

Verteilung

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

Biotransformation

Atorvastatin wird über das Cytochrom P450 3A4 zu ortho- und parahydroxylierten Derivaten und verschiedenen beta-Oxidationsprodukten metabolisiert. Abgesehen von anderen Metabolisierungswegen werden diese Produkte durch Glucuronidierung weiter metabolisiert. *In vitro* ist die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase durch ortho- und parahydroxylierte Metabolite und durch Atorvastatin äquivalent. Ca. 70 % der zirkulierenden Hemmwirkung für die HMG-CoA-Reduktase wird den aktiven Metaboliten zugeschrieben.

Elimination

Atorvastatin wird nach hepatischem bzw. extrahepatischem Metabolismus primär über die Galle eliminiert. Jedoch scheint Atorvastatin keinem signifikanten enterohepatischen Kreislauf zu unterliegen. Die mittlere Plasma-Eliminations-Halbwertszeit von Atorvastatin beträgt beim Menschen ungefähr 14 Stunden. Die Halbwertszeit für die HMG-CoA-Reduktase-Hemmwirkung beträgt ca. 20 bis 30 Stunden, was auf den Beitrag der aktiven Metaboliten zurückzuführen ist.

Atorvastatin ist ein Substrat der hepatischen Transporter OATP1B1 (organic anion-transporting polypeptide 1B1) und OATP1B3 (organic anion-transporting polypeptide 1B3). Metaboliten von Atorvastatin sind Substrate von OATP1B1. Atorvastatin wird außerdem als Substrat der Efflux-Transporter P-gp (P-glycoprotein) und BCRP (breast cancer resistance protein) identifiziert, wodurch die intestinale Resorption und biliäre Ausscheidung von Atorvastatin begrenzt sein könnten.

Besondere Patientengruppen

– Ältere Menschen: Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten sind bei gesunden älteren

ren Patienten höher, als bei jungen Erwachsenen, wogegen die Wirkung auf die Lipide mit derjenigen vergleichbar ist, die bei jungen Patientengruppen beobachtet wird.

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

– Geschlecht: Die Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten bei Frauen unterscheiden sich von denjenigen bei Männern (Frauen: ca. 20 % höherer C_{max} und ca. 10 % niedrigerer AUC-Wert). Diese Unterschiede hatten keine klinische Bedeutung und führten zu keinen klinisch signifikanten Unterschieden in der Wirkung auf die Lipide zwischen Männern und Frauen.

– Eingeschränkte Nierenfunktion: Eine Nierenerkrankung hat keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen oder lipidsenkende Wirkung von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten.

– Eingeschränkte Leberfunktion: Bei Patienten mit chronisch alkoholbedingter Lebererkrankung sind die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten deutlich erhöht (ca. um das 16fache bei C_{max} und ca. um das 11fache hinsichtlich des AUC-Wertes) (Child-Pugh B).

– SLCO1B1-Polymorphie: Die hepatische Aufnahme aller HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe einschließlich Atorvastatin geschieht u. a. über den OATP1B1-Transporter. Bei Patienten mit SLCO1B1-Polymorphie besteht das Risiko einer erhöhten Aufnahme von Atorvastatin, was zu einem erhöhten Rhabdomyolyse-Risiko führen kann

Atoris® 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Filmtabletten

(siehe Abschnitt 4.4). Eine Nukleotidpolymorphie in dem Gen, das für OATP1B1 codiert (SLCO1B1 c.521CC) führt, im Vergleich zu Personen ohne diese Genotyp-Variante (c.521TT), zu einer 2,4-fach höheren Atorvastatin-Exposition (AUC). Bei diesen Patienten ist darüber hinaus eine genetisch bedingte Störung der hepatischen Aufnahme von Atorvastatin möglich. Eventuelle Auswirkungen auf die Wirksamkeit sind nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei vier In-vitro-Tests und einem In-vivo-Testsystem zeigte Atorvastatin kein mutagenes oder klastogenes Potenzial. Bei Ratten erwies sich Atorvastatin als nicht karzinogen. Bei Mäusen kam es jedoch bei hohen Dosen (die zu einer um das 6- bis 11-fach höheren AUC_{0-24 h} führten, als mit der

höchsten empfohlenen Dosis beim Menschen erreicht wird) zu hepatozellulären Adenomen bei den männlichen Tieren und bei den weiblichen Versuchstieren zu hepatozellulären Karzinomen.

Aus tierexperimentellen Studien gibt es Hinweise, dass HMG-CoA-Reduktase-Hemmer die Entwicklung von Embryo oder Fötus beeinflussen können. Bei Ratten, Kaninchen und Hunden beeinflusste Atorvastatin die Fertilität nicht und es war nicht teratogen. Bei maternal toxischen Dosen wurde jedoch bei Ratten und Kaninchen eine fötotoxische Wirkung beobachtet. Bei einer Exposition des Muttertiers mit hohen Atorvastatin-Dosen kam es bei Ratten zu einer verzögerten Entwicklung und einer verringerten Überlebensrate des Nachwuchses. Bei Ratten ergaben sich Hinweise auf eine Plazentagängigkeit. Die Atorvastatinkonzentrationen sind bei Ratten im Plasma und in der Muttermilch ähnlich. Ob Atorvastatin oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen, ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Natriumhydroxid
Natriumdodecylsulfat
Hyprolose
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Crospovidon, Typ A
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3000
Talkum

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 Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Für diese Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (OPA/Al/PVC-Alu-Folie): 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 und 100 Filmtabletten in einer Schachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Tel.: (04721) 606-0
Fax: (04721) 606-266
E-Mail: info@tad.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Atoris 10 mg Filmtabletten
78268.00.00
Atoris 20 mg Filmtabletten
78269.00.00
Atoris 40 mg Filmtabletten
78270.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19.05.2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
04.12.2014

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig