

Atoris® 30 mg/ - 60 mg/ - 80 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atoris® 30 mg Filmtabletten
Atoris® 60 mg Filmtabletten
Atoris® 80 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Atoris 30 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 30 mg Atorvastatin in Form von Atorvastatin-Hemicalcium.

Atoris 60 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 60 mg Atorvastatin in Form von Atorvastatin-Hemicalcium.

Atoris 80 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 80 mg Atorvastatin in Form von Atorvastatin-Hemicalcium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

	Atoris 30 mg Filmtableten	Atoris 60 mg Filmtableten	Atoris 80 mg Filmtableten
Lactose-Monohydrat (mg/Tablette)	175 mg	350 mg	467 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Atoris 30 mg Filmtabletten: weiß bis gebrochen weiß, rund, leicht konvex mit abgekantetem Rand, 9 mm Durchmesser

Atoris 60 mg Filmtabletten: weiß bis gebrochen weiß, oval, bikonvex, 16 mm x 8,5 mm

Atoris 80 mg Filmtabletten: weiß bis gebrochen weiß, kapselförmig, bikonvex, 18 mm x 9 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 zehn Jahren mit primärer Hypercholesterinämie einschließlich familiär bedingter Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder kombinierter (gemischter) 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 Patienten 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 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 Dosierung 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.

scherharz mit einer Dosis von 40 mg Atorvastatin einmal täglich kombiniert werden.

Familiäre homozygote Hypercholesterinämie

Es stehen nur begrenzt Daten zur Verfügung. (siehe Abschnitt 5.1).

Die Dosierung 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 Dosierungen notwendig, um (LDL-) Cholesterinspiegel zu erzielen, die den aktuellen Richtlinien entsprechen.

Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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

Anwendung bei älteren Patienten

Bei Anwendung der empfohlenen Dosierung ist die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten über 70 Jahren mit derjenigen vergleichbar, die innerhalb der allgemeinen Population festgestellt wurde.

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

Atoris® 30 mg/ - 60 mg/ - 80 mg Filmtabletten

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).

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

Zur oralen Verabreichung bestimmt. Die jeweilige Tagesdosis von Atoris 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 akuten 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 Empfängnisverhütungsmethoden 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 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 oder lakunären Insult erlitten hatten. Bei Patienten mit vorangegangenen hämorrhagischen Insult oder lakunären Infarkt ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Behandlung mit Atorvastatin 80 mg unsicher und das mögliche Risiko eines hämorrhagischen Insults sollte vor Behandlungsbeginn sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Einfluss auf die Skelettmuskulatur

Wie andere HMG-CoA-Reduktasememmer 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 Creatinkinase-(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 Creatinkinase-(CK-) Spiegel vorgenommen werden:

- Nierenfunktionsstörungen
- Hypothyroidismus
- 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.
- Situationen, in denen ein Anstieg der Plasmaspiegel auftreten kann, wie bei Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5) und besonderen Populationen, einschließlich genetischer Untergruppierungen (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 Creatinkinase-Werte

Die Creatinkinase-(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

Atoris® 30 mg/ - 60 mg/ - 80 mg Filmtabletten

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 behandelt 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 Behandlung mit anderen Arzneimitteln

Das Risiko für das Auftreten einer Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn Atorvastatin gleichzeitig mit bestimmten Medikamenten verabreicht wird, die die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen können, wie starken Inhibitoren von Cytochrom P450 3A4 oder Inhibitoren von Transportproteinen (z.B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, Letemovir oder HIV-Proteasehemmer einschließlich Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir, Tipranavir/Ritonavir etc.). 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 Therapien (ohne Wechselwirkungen) in Betracht gezogen werden.

In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen, 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 Höchstdosis von Atorvastatin empfohlen. Im Fall von potenten Cytochrom P450 3A4 Inhibitoren ist eine niedrigere Anfangsdosis von Atorvastatin zu erwägen und die geeignete klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Atoris darf nicht gleichzeitig mit systemischen Zubereitungen von Fusidinsäure verabreicht werden und auch nicht bis zu 7 Tage nach Beendigung einer Behandlung mit Fusidinsäure. Die Behandlung mit einem Statin sollte bei Patienten, in denen die systemische Verabreichung von Fusidinsäure unverzichtbar ist, für die Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure abgesetzt werden. Über Patienten, die Fusidinsäure zusammen mit Statinen erhielten, liegen Berichte über Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) vor (siehe Abschnitt 4.5). Patienten sollten unverzüglich ärztlichen Rat einholen, wenn sie Symptome wie Muskelschwäche, Schmerzen oder Druckschmerz empfinden.

Die Therapie mit einem Statin kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure wieder aufgenommen werden.

Unter außergewöhnlichen Umständen, die die systemische Gabe von Fusidinsäure länger notwendig machen, z. B. zur Behandlung schwerer Infektionen, sollte die gleichzeitige Behandlung von Atoris und Fusidinsäure nur aufgrund einer Einzelfallprüfung unter engmaschiger ärztlicher Überwachung erfolgen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von HMG-CoA-Reduktasehemmern (z. B. Atorvasta-tin) 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

Einige Befunde sprechen dafür, dass Statine als Klasseneffekt den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei bestimmten Patienten, die ein hohes Risiko haben, in Zukunft einen Diabetes zu entwickeln, ein Hyperglykämieniveau produzieren können, bei dem eine Diabetesbehandlung formal angemessen ist. Dieses Risiko wird jedoch durch die Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht Grund für eine Beendigung einer Statin-Behandlung sein. Risiko-Patienten (Nüchtern-Glucose von 5,6 bis 6,9 mmol / L, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyceride, Hypertonie) sollten sowohl klinisch als auch biochemisch nach nationalen Richtlinien überwacht werden.

Sonstige Bestandteile:

Lactose

Atoris enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz,

Atoris® 30 mg/ - 60 mg/ - 80 mg Filmtabletten

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

Wirkung 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-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 von Arzneimitteln, die CYP3A4 oder Transportproteine hemmen, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und damit zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Myopathie führen. Das Risiko kann auch erhöht sein, wenn Atorvastatin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die ein erhöhtes Risikopotential für das Herbeiführen einer Myopathie aufweisen, wie Fibrate und Ezetimib (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Inhibitoren des Cytochrom P450 3A4

Es wurde gezeigt, dass potente CYP3A4-Hemmer zu deutlich erhöhten Konzentrationen von Atorvastatin führen (siehe Tabelle 1 und die unten folgenden spezifischen Angaben). Soweit möglich sollte die gleichzeitige Verabreichung potenter CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, einigen Virostatika zur Behandlung von HCV [z. B. Elbasvir/Grazoprevir] und HIV-Proteaseinhibitoren einschließlich von Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir, etc.) vermieden werden. In Fällen, in denen die gleichzeitige Verabreichung dieser Arzneimittel mit Atorvastatin nicht vermieden werden kann, sollte eine niedrigere Anfangs- und Höchstdosis von Atorvastatin in Betracht gezogen werden und es wird eine geeignete klinische Überwachung des Patienten empfohlen (siehe Tabelle 1).

Moderate CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Erythromycin, Diltiazem, Verapamil und Fluconazol) können die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin erhöhen (siehe Tabelle 1). Ein erhöhtes Myopathie-Risiko wurde bei Anwendung von Erythromycin in Kombination mit Statinen beobachtet. Es wurden keine Interaktionsstudien zur Bewertung der Wirkungen von Amiodaron oder Verapamil auf Atorvastatin durchgeführt. Sowohl Amiodaron, als auch Verapamil sind dafür bekannt, dass sie die CYP3A4-Aktivität hemmen und die gleichzeitige Verabreichung mit Atorvastatin kann zu einer erhöhten Exposition mit Atorvastatin führen. Daher sollte eine niedrigere Höchstdosis von Atorvastatin in Betracht gezogen werden und es wird eine geeignete klinische Überwachung des Patienten empfohlen, wenn dieser gleichzeitig mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren behandelt wird. Das Monitoring der klinischen Daten wird jeweils nach Therapiebeginn, bzw. späteren Dosisanpassungen des Inhibitors empfohlen.

Induktoren des Cytochrom P450 3A4

Die gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin mit Induktoren des Cytochrom P450 3A4 (z.B. Efavirenz, Rifampicin, Johanniskraut) kann zu variablen Minderungen der Plasmakonzentrationen von Atorvastatin führen.

Aufgrund des dualen Interaktionsmechanismus von Rifampicin (Cytochrom P450 3A4-Induktion und Inhibition des Aufnahmetransporters OATP1B1 in der Leber) wird die gleichzeitige Co-Administration von Atorvastatin und Rifampicin empfohlen, da eine zeitlich versetzte Verabreichung von Atorvastatin nach Einnahme von Rifampicin mit einer signifikanten Minderung der Atorvastatin-Plasmakonzentrationen verbunden war. Die Wirkung von Rifampicin auf die Atorvastatin-Konzentrationen in Hepatozyten ist jedoch unbekannt und wenn eine gleichzeitige Behandlung nicht vermieden werden kann, sollten die Patienten im Hinblick auf die Wirksamkeit sorgfältig 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 Aufnahmetranspor-

tern auf die Exposition von Atorvastatin in Hepatozyten sind nicht bekannt. Wenn die gleichzeitige Verabreichung nicht vermieden werden kann, wird eine Dosisreduktion und die klinische Überwachung 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 / Fibrinsäurederivate

Die Anwendung von Fibraten allein ist gelegentlich mit muskelbezogenen Ereignissen verbunden, einschließlich der Rhabdomyolyse. Das Risiko für das Auftreten solcher Ereignisse kann bei gleichzeitiger Anwendung von Fibraten und Atorvastatin erhöht sein. Wenn die gleichzeitige Verabreichung nicht vermieden werden kann, sollte für Atorvastatin die niedrigste Dosis gewählt werden, die zur Erreichung des therapeutischen Ziels notwendig ist. Die Patienten sind in geeigneter Weise zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Ezetimib

Die Anwendung von Ezetimib allein ist mit dem Auftreten von muskelbezogenen Ereignissen, einschließlich Rhabdomyolyse verbunden. Das Risiko für das Auftreten dieser Ereignisse kann daher bei gleichzeitiger Verabreichung von Ezetimib und Atorvastatin erhöht sein. Die Patienten sind in geeigneter Weise zu überwachen.

Colestipol

Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten waren niedriger (Anteil der Atorvastatin-Konzentration: 0,74), wenn Colestipol gleichzeitig mit Atorvastatin verabreicht wurde. Jedoch waren die Wirkungen auf die Lipidwerte größer, wenn Atorvastatin und Colestipol gleichzeitig verabreicht wurden, als wenn jedes Arzneimittel allein verabreicht wurde.

Fusidinsäure

Bei gleichzeitiger Gabe von systemisch verabreichter Fusidinsäure und Statinen kann das Risiko für Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse erhöht sein. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung (pharmakodynamisch, pharmakokinetisch oder beides) ist noch nicht bekannt. Über Patienten, die diese Kombinationsbehandlung erhielten, liegen Berichte über Rhabdomyolyse (einschließlich Todesfälle) vor.

Die Behandlung mit Atorvastatin sollte für die Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure

Atoris® 30 mg/ - 60 mg/ - 80 mg Filmtabletten

abgebrochen werden, falls die Gabe von systemisch verabreichter Fusidinsäure notwendig ist. Siehe auch 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-Reduktasemmern (z. B. Atorvastatin) und Daptomycin wurden Fälle von Myopathie und/oder Rhabdomyolyse berichtet. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung unvermeidbar ist, wird zu einer angemessenen klinischen Überwachung geraten (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung von Atorvastatin auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

Digoxin

Wenn multiple Dosen von Digoxin und 10 mg Atorvastatin gleichzeitig verabreicht wurden, stiegen die Steady-State-Konzentrationen von Digoxin geringfügig an. 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 mit Patienten, die auf Dauer mit Warfarin behandelt wurden, führte die gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin in einer Dosierung von 80 mg täglich während der ersten 4 Behandlungstage zu einer kleinen Verringerung der Prothrombinzeit um ungefähr 1,7 Sekunden,

die sich innerhalb von 15 Behandlungstagen mit Atorvastatin wieder normalisierte. Obwohl klinisch signifikante Interaktionen mit Antikoagulantien nur in sehr seltenen Fällen berichtet wurden, sollte bei Patienten, die Gerinnungshemmer auf Cumarin-Basis einnehmen, vor Beginn der Atorvastatin-Therapie, sowie in ausreichender Häufigkeit während der ersten Therapiephase die Prothrombinzeit bestimmt werden, um sicherzustellen, dass es zu keiner signifikanten Änderung der Prothrombinzeit kommt. Sobald eine stabile Prothrombinzeit dokumentiert ist, können die Prothrombinzeiten in den zeitlichen Abständen überprüft werden, die üblicherweise für Patienten unter gerinnungshemmender Cumarin-Therapie empfohlen werden. Wenn die Dosierung von Atorvastatin verändert oder das Arzneimittel abgesetzt wird, sollte derselbe Vorgang wiederholt werden. Die Atorvastatin-Therapie wurde nicht in Zusammenhang gebracht mit Blutungen oder mit Veränderung der Prothrombinzeit bei Patienten, die keine Antikoagulantien einnehmen.

Tabelle 1: Wirkung 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	10 mg als Einzeldosis	1,95	Bei gemeinsamer Anwendung mit Präparaten,

Atoris® 30 mg/ - 60 mg/ - 80 mg Filmtabletten

täglich/Grazoprevir 200 mg einmal täglich, 13 Tage	sis		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 überschreiten.
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: Wirkung von Atorvastatin auf die Pharmakokinetik gleichzeitig verabreichter Arzneimittel

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.

Atoris® 30 mg/ - 60 mg/ - 80 mg Filmtabletten

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
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

Kinder und Jugendliche

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen 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-Reduktasehemmern vor. In tierexperimentellen Studien hat sich eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Behandlung der Mutter mit Atorvastatin kann beim Fötus die Konzentration von Mevalonat, einem Vorläufer der Cholesterinbiosynthese, verringern. Atherosklerose ist ein chronischer Prozess und das übliche Absetzen einer lipidsenkenden Arzneimitteltherapie 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 Zeit-

raum 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 Metabolite 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 placebokontrollierten klinischen Studien mit Atorvastatin brachen 5,2 % der Atorvastatin-Patienten und 4,0 % der Patienten unter Placebo die Therapie wegen Nebenwirkungen ab.

Auf der Basis von klinischen Studien sowie umfangreichen Erfahrungen im täglichen

Einsatz ergibt sich das nachfolgende Verträglichkeitsprofil von Atorvastatin.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich: ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten: ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten: ($\leq 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Nasopharyngitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombozytopenie

Gefäßerkrankungen

Selten: Vaskulitis

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: allergische Reaktionen
Sehr selten: anaphylaktische Reaktionen

Endokrine Erkrankungen

Häufig: Hyperglykämie
Gelegentlich: Hypoglykämie, Gewichtszunahme, Anorexie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlafstörungen, wie Schlaflosigkeit und Alpträume

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Benommenheit, Parästhesien, Hypästhesien, Störung des Geschmacksempfindens, Gedächtnisverlust
Selten: periphere Neuropathie
Nicht bekannt: Myasthenia gravis

Atoris® 30 mg/ - 60 mg/ - 80 mg Filmtabletten

<u>Augenerkrankungen</u> Gelegentlich: verschwommenes Sehen Selten: Sehstörungen nicht bekannt: Okuläre Myasthenie	<u>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</u> Sehr selten: Gynäkomastie	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.
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u> Gelegentlich: Tinnitus Sehr selten: Hörverlust	<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden</u> Gelegentlich: Unwohlsein, Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, periphere Ödeme, Erschöpfung, Fieber	
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u> Häufig: pharyngolaryngeale Schmerzen, Nasenbluten	<u>Untersuchungen</u> Häufig: veränderte Leberfunktionstests, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut Gelegentlich: positiver Test auf weiße Blutzellen im Urin	<u>Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:</u> – Störung der Sexualfunktion – Depressionen – in Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4) – Diabetes mellitus: die Häufigkeit ist abhängig vom Vorhandensein oder Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol / L, BMI > 30 kg/m ² , erhöhte Triglyceride, Hypertonie in der Anamnese).
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u> Häufig: Verstopfung, Blähungen, Dyspepsie, Übelkeit, Durchfall Gelegentlich: Erbrechen, Verdauungsbeschwerden, Aufstoßen, Pankreatitis	Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern wurden bei Patienten, die Atorvastatin erhielten, erhöhte Serum-Transaminase-Werte berichtet. Diese Veränderungen waren normalerweise leichter und vorübergehender Natur und eine Unterbrechung der Behandlung war nicht notwendig. Klinisch bedeutsame Erhöhungen der Serum-Transaminase-Spiegel (> 3 fache über dem oberen Normwert) traten unter Atorvastatin bei 0,8 % der Patienten auf. Diese Erhöhungen waren dosisabhängig und bei allen Patienten reversibel.	<u>Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen</u> 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 anzuzeigen.
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u> Gelegentlich: Hepatitis Selten: Cholestase Sehr selten: Leberversagen	Erhöhte Serum-Creatinkinase-Werte (CK) über dem 3fachen des oberen Normwertes traten bei 2,5 % der Patienten unter Atorvastatin auf, ähnlich wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern in klinischen Studien. Werte über dem 10fachen des oberen Normwertes traten bei 0,4 % der mit Atorvastatin behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).	4.9 Überdosierung Eine spezielle Behandlung steht im Fall einer Überdosierung mit Atorvastatin 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.
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u> Gelegentlich: Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus, Alopezie Selten: angioneurotisches Ödem, bullöses Exanthem (einschl. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse), Lichenoide Arzneimittelreaktion	<u>Kinder und Jugendliche</u> 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.	5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoA-Reduktasehemmer, ATC-Code: C10AA05
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u> Häufig: Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelspasmen, Gelenkschwellungen, Rückenschmerzen Gelegentlich: Nackenschmerzen, Muskelschwäche Selten: Myopathie, Myositis, Rhabdomyolyse, Muskelruptur, Sehnenentzündung, Sehnenruptur Sehr selten: Lupus-ähnliches Syndrom Häufigkeit nicht bekannt: immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4).		<u>Wirkmechanismus</u>

Atoris® 30 mg/ - 60 mg/ - 80 mg Filmtabletten

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 Weitertransport 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 eine lipidsenkende Behandlung angesprochen hat.

Wie in einer Dosis-Wirkungs-Studie gezeigt wurde, senkt Atorvastatin nachweislich die Konzentrationen des Gesamt-Cholesterins (30 % - 46 %), des LDL-Cholesterins (41 % - 61 %), des Apolipoproteins B (34 % - 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-erblich bedingten Formen der Hypercholesterinämie und Mischformen der 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

Familiäre homozygote Hypercholesterinämie

In einer 8-wöchigen offenen Compassionate Use Multicenter-Studie mit einer optionalen Verlängerungsphase unbestimmter Länge wurden 335 Patienten eingeschlossen, wobei bei 89 Patienten das Vorliegen einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie festgestellt wurde. Bei diesen 89 Patienten betrug die mittlere prozentuale Abnahme des LDL-C ca. 20 %. Atorvastatin wurde in Dosierungen von bis zu 80 mg/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 Angiographie 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 gesamten 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 mit Atorvastatin auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität 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 Rah-

Atoris® 30 mg/ - 60 mg/ - 80 mg Filmtabletten

men 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: männliches Geschlecht, Alter ≥ 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 einge-

schlossenen 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 vs. Placebo)	Absolute Risiko-Reduktion ¹ (%)	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.

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

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.

Ereignis	Relative Risiko-Reduktion (%)	Anzahl der Ereignisse (Atorvastatin vs. Placebo)	Absolute Risiko-Reduktion ¹ (%)	p-Wert
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (tödlicher und nicht-tödlicher akuter Myokardinfarkt, stummer MI, plötzlicher KHK bedingter (koronarer) Herztod, instabile Angina pectoris, aortokoronarer Bypass, PTCA, Revaskularisation, Schlaganfall)	37	83 vs. 127	3,2	0,0010
MI (tödlicher und nicht tödlicher AMI, stummer MI)	42	38 vs. 64	1,9	0,0070
Schlaganfälle (tödlich und nicht tödlich)	48	21 vs. 39	1,3	0,0163

Atoris® 30 mg/ - 60 mg/ - 80 mg Filmtabletten

¹ Basierend auf der Differenz der Ereignisraten (Rohdaten) über den medianen Nachuntersuchungszeitraum von 3,9 Jahren. AMI=akuter Myokardinfarkt; CABG = aortokoronarer Bypass; KHK = koronare Herzkrankheit; MI = Myokardinfarkt; PTCA = perkutane transluminale Koronarangioplastie

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 Ausgangswert 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 zu Placebo um 15 % (HR 0,85; 95 % CI, 0,72 - 1,00; $p = 0,05$ oder 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 Insults (218/2.365, 9,2 % vs. 274/2.366, 11,6 %, $p = 0,01$) und erhöhte die Inzidenz eines hämorrhagischen Insults (55/2.365, 2,3 % vs. 33/2.366, 1,4 %, $p = 0,02$).

– Das Risiko eines hämorrhagischen Insults war bei denjenigen Patienten erhöht, die bereits vor Studieneinschluss einen hämorrhagischen Insult 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 Insult war bei beiden Gruppen vergleichbar (3/45 unter Ator-

vastatin versus 2/48 unter Placebo; HR 1,64; 95 % CI, 0,27 - 9,82).

– Das Risiko eines hämorrhagischen Insults war bei solchen Patienten erhöht, die bereits vor Studieneinschluss einen lakunären Insult 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 Insults 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 Insults bei Patienten erhöht ist, die in der Vorgeschichte einen lakunären Insult erlitten hatten und nun Atorvastatin 80 mg/Tag erhielten.

Bei der Untergruppe der Patienten mit vorherigem hämorrhagischen Insult 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 Insult 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 Ator-

vastatin 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 (+/-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.

Atoris® 30 mg/ - 60 mg/ - 80 mg Filmtabletten

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 placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie, auf die eine Open-Label-Phase folgte, wurden 187 Jungen und Mädchen mit eingetretener Menarche im Alter von 10-17 Jahren (Durchschnittsalter 14,1 Jahre) mit familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie (FH) oder schwerer Hypercholesterinämie randomisiert für die Dauer von 26 Wochen in eine Atorvastatin-Gruppe (n = 140) und eine Placebo-Gruppe (n = 47) aufgeteilt. Anschließend erhielten alle für eine Dauer von 26 Wochen Atorvastatin. Die Dosierung betrug bei Atorvastatin (einmal täglich) 10 mg in den ersten 4 Wochen und wurde auf 20 mg angehoben, wenn das LDL-Cholesterin über 3,36 mmol/l lag. Atorvastatin senkte die Plasmaspiegel von Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, der Triglyceride und von Apolipoprotein B während der 26wöchigen Doppelblindphase signifikant. Der durchschnittlich erzielte LDL-Cholesterin-Wert betrug 3,38 mmol/l (Bereich: 1,81-6,26 mmol/l) in der Atorvastatin-Gruppe im Vergleich zu 5,91 mmol/l (Bereich: 3,93-9,96 mmol/l) in der Placebo-Gruppe während der 26wöchigen Doppelblind-Phase.

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 Atorvastatin 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, kombinierter (gemischter) Hypercholesterinämie, primärer Hypercholesterinämie und zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse vorzulegen (siehe Abschnitt 4.2 zum Einsatz bei Kindern).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften Resorption

Atorvastatin wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert; maximale 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 der Wirkstoff 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) and 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

Alte Menschen: Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten sind bei gesunden älteren Patienten höher, als bei jungen Erwachsenen, wogegen die Wirkung auf die Lipide mit derjenigen vergleichbar ist, die bei jungen Patientengruppen beobachtet wird.

Pädiatrische Patienten: 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 ≥ 2 (n = 24) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und einem Ausgangs- LDL-C ≥ 4 mmol/l

Atoris® 30 mg/ - 60 mg/ - 80 mg Filmtabletten

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.

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

Leberinsuffizienz: 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-Polymorphismus: Bei der hepatischen Aufnahme aller HMG-CoA-Reduktasehemmer, einschließlich von Atorvastatin, ist der Transporter OATP1B1 beteiligt. Bei Patienten mit Polymorphismus im SLCO1B1-Gen besteht das Risiko einer erhöhten Exposition mit Atorvastatin, die zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten der Rhabdomyolyse führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Polymorphismus bei dem OATP1B1 encodierenden Gen (SLCO1B1 c.521CC) hängt mit einer im Vergleich zu Patienten ohne diese Genotyp-Variante (c.521TT) um das 2,4-fach höheren Exposition (AUC) mit Atorvastatin zusammen. Eine genetisch gestörte hepatische Aufnahme von Atorvastatin ist bei diesen Patienten ebenfalls möglich. Mögliche Folgen hinsichtlich der 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 Atorvastatindosen 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
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Crospovidon, Typ A
Polysorbat 80
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Atoris 30 mg Filmtabletten: 2 Jahre
Atoris 60 mg Filmtabletten: 2 Jahre
Atoris 80 mg Filmtabletten: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen hinsichtlich der Temperatur erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Unverkäufliches Muster:

Blisterpackung (OPA/Al/PVC-Aluminiumfolie): 20 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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Atoris 30 mg Filmtabletten: 81701.00.00

Atoris 60 mg Filmtabletten: 81702.00.00

Atoris 80 mg Filmtabletten: 81703.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Februar 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. November 2016

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig