

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Atorvastatin-ratiopharm® 10 mg  
Filmtabletten****Atorvastatin-ratiopharm® 20 mg  
Filmtabletten****Atorvastatin-ratiopharm® 40 mg  
Filmtabletten****Atorvastatin-ratiopharm® 80 mg  
Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG****Atorvastatin-ratiopharm® 10 mg Film-  
tabletten**Jede Filmtablette enthält 10 mg Atorvastatin  
(als Atorvastatin-Hemicalcium).**Atorvastatin-ratiopharm® 20 mg Film-  
tabletten**Jede Filmtablette enthält 20 mg Atorvastatin  
(als Atorvastatin-Hemicalcium).**Atorvastatin-ratiopharm® 40 mg Film-  
tabletten**Jede Filmtablette enthält 40 mg Atorvastatin  
(als Atorvastatin-Hemicalcium).**Atorvastatin-ratiopharm® 80 mg Film-  
tabletten**Jede Filmtablette enthält 80 mg Atorvastatin  
(als Atorvastatin-Hemicalcium).Vollständige Auflistung der sonstigen Be-  
standteile, siehe Abschnitt 6.1.**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

**Atorvastatin-ratiopharm® 10 mg Film-  
tabletten**Atorvastatin 10 mg sind weiße bis weißliche  
elliptische, bikonvexe Filmtabletten mit der  
Prägung „10“ auf der einen Seite.**Atorvastatin-ratiopharm® 20 mg Film-  
tabletten**Atorvastatin 20 mg sind weiße bis weißliche,  
elliptische, bikonvexe Filmtabletten mit einer  
Bruchkerbe auf der einen und der Prägung  
„20“ auf der anderen Seite. Die Filmtablette  
kann in gleiche Dosen geteilt werden.**Atorvastatin-ratiopharm® 40 mg Film-  
tabletten**Atorvastatin 40 mg sind weiße bis weißliche,  
elliptische, bikonvexe Filmtabletten mit einer  
Bruchkerbe auf der einen und der Prägung  
„40“ auf der anderen Seite. Die Filmtablette  
kann in gleiche Dosen geteilt werden.**Atorvastatin-ratiopharm® 80 mg Film-  
tabletten**Atorvastatin 80 mg sind weiße bis weißliche,  
elliptische, bikonvexe Filmtabletten mit einer  
Bruchkerbe auf der einen und der Prägung  
„80“ auf der anderen Seite. Die Filmtablette  
kann in gleiche Dosen geteilt werden.**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**HypercholesterinämieDie Anwendung von **Atorvastatin-  
ratiopharm®** ist zusätzlich zu einer Diät  
angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamt-  
cholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipo-  
protein-B- und Triglyzeridspiegel bei Er-  
wachsenen, Jugendlichen und Kindern abzehn Jahren mit Primärer Hypercholesterin-  
ämie, einschließlich Familiärer Hypercho-  
lesterinämie (heterozygote Variante) oder  
Kombinierter (Gemischter) Hyperlipidämie  
(entsprechend Typ IIa und IIb nach Fre-  
drickson), wenn Diät und andere nicht  
pharmakologische Maßnahmen keine aus-  
reichende Wirkung erbringen.**Atorvastatin-ratiopharm®** ist auch zur  
Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin  
bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiä-  
rer Hypercholesterinämie angezeigt – ent-  
weder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden  
Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls  
solche Behandlungsmöglichkeiten nicht ver-  
fügbar sind.Vorbeugung kardiovaskulärer ErkrankungenZur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignis-  
se bei Patienten, deren Risiko für ein erstes  
kardiovaskuläres Ereignis als hoch einge-  
stuft wird, zusätzlich zur Behandlung weite-  
rer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1).**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**DosierungDer Patient sollte vor der Anwendung von  
**Atorvastatin-ratiopharm®** auf eine übliche  
Diät zur Senkung von Cholesterin eingestellt  
werden und diese Diät während der Be-  
handlung mit **Atorvastatin-ratiopharm®**  
fortsetzen.Die Dosierung sollte individuell entspre-  
chend des Ausgangs-LDL-Cholesterin-Wer-  
tes, dem Ziel der Therapie sowie dem An-  
sprechen des Patienten erfolgen.Die übliche Anfangsdosierung beträgt  
10 mg Atorvastatin 1-mal täglich. Die Dosie-  
rung sollte in Intervallen von 4 Wochen oder  
mehr angepasst werden. Die maximale  
Dosierung beträgt 1-mal täglich 80 mg.Primäre Hypercholesterinämie und  
Kombinierte (Gemischte) HyperlipidämieIn der überwiegenden Anzahl sprechen die  
Patienten auf 1-mal täglich **Atorvastatin-  
ratiopharm® 10 mg** ausreichend gut an.  
Der therapeutische Erfolg zeigt sich inner-  
halb von 2 Wochen, und der maximale the-  
rapeutische Effekt wird in der Regel nach  
4 Wochen erreicht. Die Wirkung bleibt unter  
Dauertherapie erhalten.Heterozygote Familiäre Hypercholesterin-  
ämieDie Anfangsdosis beträgt **Atorvastatin-  
ratiopharm® 10 mg** täglich. Anpassungen  
der Dosierung sollten individuell in Abstän-  
den von 4 Wochen bis zu einer Dosierung  
von täglich 40 mg durchgeführt werden. Da-  
nach kann entweder die Dosierung bis auf  
maximal 80 mg täglich erhöht oder einmal  
täglich 40 mg Atorvastatin mit einem gal-  
lensäurebindenden Ionenaustauscherharz  
kombiniert werden.Homozygote Familiäre Hypercholesterin-  
ämieHierzu liegen nur begrenzte Daten vor (sie-  
he Abschnitt 5.1).Für Patienten mit Homozygoter Familiärer  
Hypercholesterinämie beträgt die Dosierung  
10 bis 80 mg pro Tag (siehe Abschnitt 5.1).  
Atorvastatin sollte bei diesen Patienten als  
Ergänzung zu anderen lipidsenkenden Be-  
handlungsmöglichkeiten (z. B. LDL-Aphere-se) angewendet werden oder falls diese  
Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar  
sind.Vorbeugung kardiovaskulärer ErkrankungenIn den Studien zur Primärprävention betrug  
die Dosierung 10 mg pro Tag. Um einen  
LDL-Cholesterin-Spiegel entsprechend den  
aktuellen Leitlinien zu erreichen, kann eine  
höhere Dosierung notwendig sein.Eingeschränkte NierenfunktionEine Dosisanpassung ist nicht erforderlich  
(siehe Abschnitt 4.4).Eingeschränkte Leberfunktion**Atorvastatin-ratiopharm®** sollte bei Pa-  
tienten mit eingeschränkter Leberfunktion  
vorsichtig eingesetzt werden (siehe Ab-  
schnitte 4.4 und 5.2). **Atorvastatin-  
ratiopharm®** ist kontraindiziert bei Patien-  
ten mit aktiver Lebererkrankung (siehe Ab-  
schnitt 4.3).Ältere PatientenWirksamkeit und Verträglichkeit für die emp-  
fohlenen Dosierungen sind bei Patienten  
über 70 Jahre vergleichbar mit der Gesamt-  
population.Kinder und JugendlicheHypercholesterinämieDie Anwendung bei pädiatrischen Patienten  
sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der  
Behandlung einer Hyperlipidämie bei Kin-  
dern und Jugendlichen durchgeführt wer-  
den, und die Patienten sollten zur Kontrolle  
des Therapiefortschritts regelmäßig nach-  
untersucht werden.Bei Patienten ab 10 Jahren beträgt die  
empfohlene Initialdosis 10 mg Atorvastatin  
pro Tag mit nachfolgender Auf titration auf  
20 mg pro Tag. Die Auf titration sollte sich  
bei pädiatrischen Patienten am individuellen  
Ansprechen und der Verträglichkeit orien-  
tieren. Die Daten zur Sicherheit bei pädiatri-  
schen Patienten, die mit höheren Dosen als  
20 mg (entsprechend ca. 0,5 mg/kg KG)  
behandelt wurden, sind begrenzt.Bei Kindern im Alter von sechs bis 10 Jahren  
liegen nur eingeschränkte Erfahrungen vor  
(siehe Abschnitt 5.1). Atorvastatin darf bei  
Kindern im Alter von unter 10 Jahren nicht  
angewendet werden.Andere pharmazeutische Formen/Stärken  
können bei dieser Patientenpopulation bes-  
ser geeignet sein.Art der Anwendung**Atorvastatin-ratiopharm®** ist zum Einneh-  
men. Die jeweilige Tagesdosis an Atorvasta-  
tin wird auf einmal verabreicht. Die Einnahme  
kann zu jeder Tageszeit unabhängig von den  
Mahlzeiten vorgenommen werden.**4.3 Gegenanzeigen****Atorvastatin-ratiopharm®** ist kontraindi-  
ziert bei Patienten

- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirk-  
stoff oder einen der in Abschnitt 6.1 ge-  
nannten sonstigen Bestandteile;
- mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer,  
dauerhafter Erhöhung der Serum-  
transaminasen auf mehr als das 3-fache  
des oberen Normwertes;
- in der Schwangerschaft, während der  
Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen

Alter, die keine geeigneten Empfängnisverhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### 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/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

##### Einfluss auf die Leber

Leberfunktionstests sollten vor Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Bei Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung auftreten, sollte ein Leberfunktionstest durchgeführt werden. Patienten, bei denen sich ein Transaminasenanstieg entwickelt, sollten bis zum Abklingen des Befunds beobachtet werden. Falls die Erhöhung der Transaminasen auf mehr als das 3-fache des oberen Normwertes fort dauert, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie mit **Atorvastatin-ratiopharm®** (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren und/oder bei denen bereits eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist, sollte **Atorvastatin-ratiopharm®** mit Vorsicht angewendet werden.

SPARCL-Studie (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)  
In einer Post-hoc-Analyse von Schlaganfall-Subtypen bei Patienten ohne KHK, die kürzlich einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten hatten, zeigte sich im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine höhere Inzidenz von hämorrhagischen Schlaganfällen bei den Patienten, die die Therapie mit 80 mg Atorvastatin begannen. Das erhöhte Risiko war besonders ausgeprägt bei Patienten, die bei Aufnahme in die Studie einen hämorrhagischen Schlaganfall oder einen lakunären Infarkt in der Anamnese hatten. Für Patienten mit einem hämorrhagischen Schlaganfall oder einem lakunären Infarkt in der Anamnese ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis der 80-mg-Dosierung von Atorvastatin ungeklärt, und das mögliche Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls sollte vor Behandlungsbeginn sorgfältig bedacht werden (siehe Abschnitt 5.1).

##### Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM)

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 Absetzens der Behandlung mit Statinen fortbestehen.

##### Einfluss auf die Skelettmuskulatur

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer kann auch Atorvastatin in seltenen Fällen die Skelettmuskulatur beeinflussen und eine Myalgie, Myositis sowie eine Myopathie verursachen, die sich zu einer Rhabdomyolyse entwickeln kann, einem möglicherweise lebensbedrohlichen Zustand, der durch deutlich erhöhte Kreatinkinase(CK)-Spiegel (> 10-fache des oberen Normwertes), Myoglobulinämie und Myoglobinurie mit möglichem Nierenversagen charakterisiert ist.

##### Untersuchung vor Behandlungsbeginn

Atorvastatin sollte mit Vorsicht bei Patienten verschrieben werden, bei denen prädisponierende Faktoren für das Auftreten von Rhabdomyolysen vorliegen. Vor Beginn einer Statin-Therapie sollten Messungen der Kreatinkinase-Aktivität bei Vorliegen der folgenden Risikofaktoren bzw. Erkrankungen vorgenommen werden:

- Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- Hypothyreose
- Erbliche Myopathien in der Eigen- oder Familienanamnese
- Muskulär-toxische Komplikationen im Zusammenhang mit der Gabe eines Statins oder Fibrates in der Anamnese
- Lebererkrankungen in der Vorgeschichte und/oder erheblicher Alkoholkonsum
- Ältere Patienten (> 70 Jahre). Bei diesen sollte die Notwendigkeit einer solchen Messung erwogen werden, wenn weitere prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer Rhabdomyolyse vorliegen
- 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-Schaden-Abwägung erforderlich und es sollte eine engmaschige klinische Überwachung erfolgen.

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

##### Kreatinkinase-Bestimmung

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

##### Überwachung während der Therapie

- Die Patienten müssen aufgefordert werden, Schmerzen, Krämpfe oder Schwäche der Skelettmuskeln umgehend zu berichten, speziell, wenn diese mit allge-

meinem Unwohlsein oder Fieber einhergehen.

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

##### Gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln

Die Gefahr einer Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn Atorvastatin zusammen 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, Ketocanazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol und bestimmte HIV-Protease-Inhibitoren einschließlich Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir usw.). Darüber hinaus kann die Gefahr einer Myopathie erhöht sein bei gleichzeitiger Anwendung von Gemfibrozil und anderen Fibraten, Erythromycin, Niacin und Ezetimib. Wenn möglich, sollten alternative (nicht interagierende) Therapiemaßnahmen statt dieser Arzneimittel in Erwägung gezogen werden.

In den Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Atorvastatin unumgänglich ist, muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der Komedikation durchgeführt werden. Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen, wird eine niedrigere Maximaldosis von Atorvastatin empfohlen. Bei starken CYP3A4-Hemmern muss zusätzlich eine niedrigere Initialdosis von Atorvastatin in Erwägung gezogen werden und es wird eine entsprechende klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Atorvastatin darf nicht zusammen mit systemischen Formulierungen von Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung einer Fusidinsäure-Therapie gegeben werden. Sofern die systemische Anwendung von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet wird, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Fälle mit Todesfolge) bei Patienten berichtet, welche eine Kombination aus Fusidinsäure und Statin erhiel-

ten (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten darüber informiert werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn sie Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.

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

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

#### 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.

#### Kinder und Jugendliche

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

### **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 von Transportproteinen, z. B. dem hepatischen Aufnahme-Transportprotein OATP1B1. 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 eine Myopathie induzierendes Potenzial aufweisen, wie etwa Fibrate und Ezetimib, kann das Risiko erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4).

#### Hemmstoffe von CYP3A4

Es hat sich gezeigt, dass starke CYP3A4-Hemmer die Konzentrationen von Atorvastatin deutlich erhöhen (siehe Tabelle 1 auf Seite 4 und die nachfolgenden Erläuterungen). Soweit möglich sollte eine Begleittherapie mit starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol 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 Myopathie-Risiko 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 Anwendung von Atorvastatin und Induktoren des Cytochrom-P450-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-P450-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 Transportproteinen

Hemmstoffe von Transportproteinen (z. B. Ciclosporin) können die systemische Exposition von Atorvastatin erhöhen (siehe Tabelle 1). Die Auswirkungen einer Hemmung von hepatischen Aufnahmetransportern auf die Konzentration 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).

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

#### Ezetimib

Die alleinige Anwendung von Ezetimib wird mit dem Auftreten von muskulären Er-

scheinungen 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 **Atorvastatin-ratiopharm®** erniedrigt (ungefähr 25 %). Die lipidsenkende Wirkung war jedoch bei gleichzeitiger Einnahme von **Atorvastatin-ratiopharm®** 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 beiderseits begründet) ist derzeit noch nicht geklärt. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Fälle mit Todesfolge) bei Patienten berichtet, welche diese Kombination erhielten.

Sofern die Behandlung mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, ist die Atorvastatin-Therapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen.

#### **Siehe auch Abschnitt 4.4.**

#### Auswirkungen von Atorvastatin auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

##### Digoxin

Bei gleichzeitiger, mehrmaliger Einnahme von 10 mg Atorvastatin und Digoxin erhöhte sich die Steady-state-Plasmakonzentration von Digoxin geringfügig. Patienten, die gleichzeitig Digoxin einnehmen, sollten deshalb entsprechend überwacht werden.

##### Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Einnahme von **Atorvastatin-ratiopharm®** zusammen mit oralen Kontrazeptiva führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Norethisteron und Ethinyl-Estradiol.

##### Warfarin

In einer klinischen Studie bei Patienten unter einer Dauertherapie mit Warfarin führte die gleichzeitige Einnahme von 80 mg Atorvastatin täglich und Warfarin zu einer geringen (ca. 1,7 Sekunden) Abnahme der Prothrombinzeit während der ersten 4 Behandlungstage, wobei die Prothrombinzeit innerhalb von 15 Tagen Anwendung von Atorvastatin wieder Normalwerte erreichte. Obwohl nur sehr seltene Fälle einer klinisch signifikanten Wechselwirkung mit Antikoagulationen berichtet wurden, sollte bei Patienten, die Antikoagulationen 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 Antikoagulationen vom Coumarin-Typ üblich ist, kontrolliert werden. Wenn die Dosis von Atorvastatin verändert oder die Therapie abgebro-



Tabelle 1: Auswirkungen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin

Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	Veränderung der AUC <sup>a</sup>	Klinische Empfehlungen <sup>b</sup>
Tipranavir 500 mg 2 × täglich/ Ritonavir 200 mg 2 × täglich, 8 Tage (Tag 14 bis 21)	40 mg an Tag 1, 10 mg an Tag 20	↑ 9,4-fach	Falls eine Komedikation mit Atorvastatin notwendig ist, 10 mg Atorvastatin nicht überschreiten. Eine klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.
Ciclosporin 5,2 mg/kg/Tag, stabile Dosis	10 mg einmal täglich über 28 Tage	↑ 8,7-fach	
Lopinavir 400 mg 2 × täglich/ Ritonavir 100 mg 2 × täglich, 14 Tage	20 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 5,9-fach	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 2 × täglich, 9 Tage	80 mg einmal täglich über 8 Tage	↑ 4,4-fach	
Saquinavir 400 mg 2 × täglich/ Ritonavir (300 mg 2 × täglich von Tag 5 bis 7, Erhöhung auf 400 mg 2 × täglich an Tag 8), Tag 5 bis 18, jeweils 30 Minuten nach der Atorvastatin-Gabe	40 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 3,9-fach	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 2 × täglich/ Ritonavir 100 mg 2 × täglich, 9 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 3,3-fach	
Itraconazol 200 mg 1 × täglich, 4 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 3,3-fach	
Fosamprenavir 700 mg 2 × täglich/ Ritonavir 100 mg 2 × täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 2,5-fach	
Fosamprenavir 1.400 mg 2 × täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 2,3-fach	
Nelfinavir 1250 mg 2 × täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 28 Tage	↑ 1,7-fach <sup>d</sup>	Keine besonderen Empfehlungen
Grapefruitsaft, 240 ml, einmal täglich <sup>c</sup>	40 mg als Einmalgabe	↑ 37 %	Große Mengen Grapefruitsaft und Atorvastatin sollten nicht gleichzeitig eingenommen werden.
Diltiazem 240 mg einmal täglich, 28 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 51 %	Nach Therapiebeginn oder Dosisanpassung von Diltiazem wird eine geeignete klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Erythromycin 500 mg 4 × täglich, 7 Tage	10 mg als Einmalgabe	↑ 33 % <sup>d</sup>	Es werden eine niedrigere Maximaldosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Amlodipin 10 mg als Einmalgabe	80 mg als Einmalgabe	↑ 18 %	Keine besonderen Empfehlungen
Cimetidin 300 mg 4 × täglich, 2 Wochen	10 mg einmal täglich über 4 Wochen	↓ weniger als 1 % <sup>d</sup>	Keine besonderen Empfehlungen
Antazida-Suspension aus Magnesium- und Aluminiumhydroxid, 30 ml 4 × täglich, 2 Wochen	10 mg einmal täglich über 4 Wochen	↓ 35 % <sup>d</sup>	Keine besonderen Empfehlungen
Efavirenz 600 mg einmal täglich, 14 Tage	10 mg über 3 Tage	↓ 41 %	Keine besonderen Empfehlungen
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 7 Tage (gleichzeitige Verabreichung)	40 mg als Einmalgabe	↑ 30 %	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	↓ 80 %	
Gemfibrozil 600 mg 2 × täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 35 %	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Fenofibrat 160 mg einmal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 3 %	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.

<sup>a</sup> Die Angaben zur x-fachen Veränderung stellen ein einfaches Verhältnis zwischen der Komedikation und der Anwendung von Atorvastatin alleine dar (z. B. 1-fach = keine Veränderung). Die Angaben der Veränderung in x Prozent zeigen den prozentualen Unterschied im Bezug auf die Anwendung von Atorvastatin alleine (z. B. 0 % = keine Veränderung).

<sup>b</sup> Zur klinischen Signifikanz siehe Abschnitte 4.4 und 4.5

<sup>c</sup> 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 Ortho-hydroxy 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 Bestandteile (Atorvastatin und Metabolite).

<sup>d</sup> Gesamte Aktivität der Atorvastatin-Äquivalenz

↑ = Anstieg; ↓ = Abnahme

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

Atorvastatin und Dosierung	Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel		
	Arzneimittel und Dosierung (mg)	Veränderung der AUC <sup>a</sup>	Klinische Empfehlungen
80 mg einmal täglich über 10 Tage	Digoxin 0,25 mg einmal täglich, 20 Tage	↑ 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 1 mg – Ethinylestradiol 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Keine besonderen Empfehlungen
80 mg einmal täglich über 15 Tage	Phenazon <sup>b</sup> 600 mg als Einmalgabe	↑ 3 %	Keine besonderen Empfehlungen

<sup>a</sup> Die Angaben der Veränderung in x Prozent zeigen den prozentualen Unterschied im Bezug auf die Anwendung von Atorvastatin alleine (z. B. 0 % = keine Veränderung).

<sup>b</sup> Bei gleichzeitiger Mehrfachgabe von Atorvastatin und Phenazon zeigten sich nur geringe oder nicht erkennbare Auswirkungen auf die Clearance von Phenazon

↑ = Anstieg; ↓ = Abnahme

chen wird, sollte die gleiche Vorgehensweise gewählt werden. Bei Patienten ohne Antikoagulationstherapie wurde Atorvastatin nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit in Verbindung gebracht.

Siehe Tabelle 2

#### 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, die schwanger werden können

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

#### Schwangerschaft

**Atorvastatin-ratiopharm®** 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 **Atorvastatin-ratiopharm®** 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 **Atorvastatin-ratiopharm®** 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 **Atorvastatin-ratiopharm®** 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

**Atorvastatin-ratiopharm®** hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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.

Auf der Basis von klinischen Studien sowie umfangreichen Erfahrungen im täglichen Einsatz ergibt sich das nachfolgende Verträglichkeitsprofil von **Atorvastatin-ratiopharm®**.

##### Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeitsangaben entsprechen folgenden geschätzten Inzidenzen:

häufig: (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich: (≥ 1/1.000, < 1/100); selten: (≥ 1/10.000, < 1/1.000) und 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

##### 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

##### Augenerkrankungen

Gelegentlich: verschwommenes Sehen

Selten: Sehstörungen

##### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Sehr selten: Hörverlust

##### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: pharyngolaryngeale Schmerzen, Nasenbluten

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Verstopfung, Blähungen, Dyspepsie, Übelkeit, Durchfall

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

##### Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Hepatitis

Selten: Cholestase

Sehr selten: Leberversagen

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus, Alopezie

Selten: angioneurotisches Ödem, bullöses Exanthem einschli. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom

und toxische epidermale  
Nekrolyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und  
Knochenkrankungen

Häufig: Myalgie, Arthralgie, Schmer-  
zen in den Extremitäten,  
Muskelspasmen, Gelenk-  
schwellungen, Rücken-  
schmerzen

Gelegentlich: Nackenschmerzen, Muskel-  
schwäche

Selten: Myopathie, Myositis, Rhab-  
domyolyse, Tendopathie  
(manchmal verkompliziert  
durch eine Sehnenruptur)

Nicht bekannt: Immunvermittelte nekro-  
tisierende 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, Erschöp-  
fung, Fieber

Untersuchungen

Häufig: veränderte Leberfunktions-  
tests, erhöhte Kreatinphos-  
phokinase im Blut

Gelegentlich: positiver Test auf weiße Blut-  
zellen im Urin

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-  
Inhibitoren wurde bei Patienten, die mit  
**Atorvastatin-ratiopharm®** behandelt wur-  
den, ein Anstieg der Serumtransaminasen  
beobachtet. Diese Veränderungen waren  
normalerweise geringfügig und vorüberge-  
hend und führten nicht zu einem Behand-  
lungsabbruch. Klinisch relevante Erhöhun-  
gen (um mehr als das 3-fache des oberen  
Normwertes) der Transaminasen traten bei  
0,8 % der Patienten unter **Atorvastatin-  
ratiopharm®**-Medikation auf. Diese Erhö-  
hungen waren dosisabhängig und bei allen  
Patienten reversibel.

Erhöhte Kreatinkinase (CK)-Konzentrationen  
im Serum, die über dem 3-fachen des obern  
Normwertes lagen, wurden in klinischen  
Studien bei 2,5 % der Patienten unter Be-  
handlung mit **Atorvastatin-ratiopharm®**  
beobachtet, ähnlich wie bei anderen HMG-  
CoA-Reduktase-Hemmern. Werte über  
dem 10-fachen des oberen Normwertes  
traten bei 0,4 % der mit **Atorvastatin-  
ratiopharm®** behandelten Patienten auf  
(siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei  
einigen Statinen berichtet:

- Störung der Sexualfunktion
- Depressionen
- in Ausnahmefällen und besonders bei  
Langzeittherapie eine interstitielle Lun-  
genkrankheit (siehe Abschnitt 4.4)
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist ab-  
hängig von dem Vorhandensein oder dem  
Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblut-  
zucker  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, er-  
höhte Triglyzeridwerte, bestehende Hy-  
pertension).

Kinder und Jugendliche

Die Datenbank zur klinischen Sicherheit  
enthält auch Daten von 249 pädiatrischen

Patienten, die Atorvastatin erhielten. Davon  
waren sieben Patienten jünger als sechs  
Jahre, 14 Patienten im Alter zwischen sechs  
und neun Jahren und 228 Patienten waren  
zwischen 10 und 17 Jahre alt.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen

Untersuchungen

Häufig: Erhöhung der Alaninamino-  
transferase und der Kreatin-  
phosphokinase

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun-  
gen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-  
kungen nach der Zulassung ist von großer  
Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierli-  
che Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-  
hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von  
Gesundheitsberufen sind aufgefordert, je-  
den Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem  
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medi-  
zinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-  
Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn,  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Eine spezielle Behandlung bei Überdosie-  
rung mit **Atorvastatin-ratiopharm®** ist  
nicht verfügbar. Bei Überdosierung sollte der  
Patient symptomatisch behandelt werden  
und es sollten, falls erforderlich, unterstüt-  
zende Maßnahmen ergriffen werden. Leber-  
funktionstests sollten durchgeführt und die  
CK-Werte im Serum überprüft werden. Da  
Atorvastatin zu einem hohen Anteil an  
Plasmaproteine gebunden wird, lässt eine  
Hämodialyse keine signifikante Beschleunig-  
ung der Atorvastatin-Clearance erwarten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN- SCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die  
den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-  
CoA-Reduktase-Hemmer  
ATC-Code: C10AA05

Wirkmechanismus

Atorvastatin ist ein selektiver, kompetitiver  
Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase. Dies-  
ses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbe-  
stimmend die Umwandlung von 3-Hydroxy-  
3-methyl-glutaryl-Coenzym-A zu Mevalonat,  
dem Vorläufer von Sterolen einschließlich  
des Cholesterins. In der Leber werden Tri-  
glyzeride und Cholesterin in Very-Low-Den-  
sity-Lipoproteine (VLDL) eingebaut und  
zum weiteren Transport in periphere  
Gewebe an das Plasma abgegeben. Low-  
Density-Lipoproteine (LDL) entstehen aus  
VLDL und werden vorwiegend durch den  
Rezeptor mit hoher Affinität für LDL (LDL-  
Rezeptor) abgebaut.

Atorvastatin senkt die Konzentrationen von  
Plasmacholesterin und Lipoproteinen im  
Serum durch Hemmung der HMG-CoA-Re-  
duktase und demzufolge der Cholesterin-  
biosynthese in der Leber und erhöht die  
Anzahl der hepatischen LDL-Rezeptoren auf  
der Zelloberfläche, wodurch die Aufnahme  
und der Abbau von LDL beschleunigt wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Atorvastatin senkt die LDL-Produktion und  
die Anzahl von LDL-Teilchen. Atorvastatin  
bewirkt einen tiefgreifenden und anhalten-  
den Anstieg der LDL-Rezeptor-Aktivität, ver-  
bunden mit einer günstigen Veränderung in  
der Qualität der zirkulierenden LDL-Partikel.  
Atorvastatin bewirkt eine Reduktion von  
LDL-Cholesterin bei Patienten mit familiärer  
Homozygoter Hypercholesterinämie, einer  
Patientenpopulation, die üblicherweise nicht  
auf lipidsenkende Arzneimittel anspricht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer Dosis-Wirkungs-Studie konnte ge-  
zeigt werden, dass Atorvastatin zu einer  
Erniedrigung der Konzentrationen von Ge-  
samtcholesterin (um 30 bis 46 %), LDL-Cho-  
lesterin (um 41 bis 61 %), Apolipoprotein B  
(um 34 bis 50 %) und Triglyzeriden (um 14  
bis 33 %) führt und gleichzeitig in variablem  
Ausmaß die Konzentrationen von HDL-Cho-  
lesterin und Apolipoprotein-A-1 erhöht. Die-  
se Ergebnisse treffen in gleichem Maß auf  
Patienten mit Heterozygoter familiärer Hy-  
percholesterinämie, nicht familiären Formen  
der Hypercholesterinämie sowie Gemischter  
Hyperlipidämie einschließlich Patienten mit  
nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus  
zu.

Die Senkung des Gesamt-Cholesterins,  
LDL-Cholesterins und Apolipoproteins B  
zeigte nachweislich eine Reduktion des Risi-  
kos kardiovaskulärer Ereignisse und kardio-  
vaskulärer Todesfälle.

Homozygote Familiäre Hypercholesterin-  
ämie

In eine offene Multizenter-Compassionate-  
Use-Studie über acht Wochen mit einer op-  
tionalen Verlängerungsphase von variabler  
Dauer wurden 335 Patienten eingeschlos-  
sen. Bei 89 dieser Patienten wurde eine  
Homozygote Familiäre Hypercholesterinä-  
mie 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 („Reversing Athero-  
sclerosis with Aggressive Lipid-Lowering  
Study“) wurde die Wirkung einer intensiven  
Lipidsenkung mit 80 mg Atorvastatin mit  
der Wirkung einer moderaten Lipidsenkung  
durch 40 mg Pravastatin auf die koronare  
Atherosklerose mittels intravaskulärem Ul-  
traschall (IVUS) während einer Koronarangiographie bei Patienten mit koronarer  
Herzkrankheit verglichen. Die Ultraschall-  
untersuchung wurde in dieser randomisier-  
ten, doppelblinden, kontrollierten Multizen-  
terstudie bei insgesamt 502 Patienten vor  
Behandlungsbeginn und nach 18 Monaten  
durchgeführt. In der Atorvastatin-Gruppe  
(n = 253) war keine Progression der Athero-  
sklerose festzustellen.

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

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

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

Die Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile der beiden Behandlungsgruppen waren vergleichbar.

Die Auswirkung einer intensiven Lipidsenkung auf schwere kardiovaskuläre Endpunkte wurde in dieser Studie nicht untersucht. Daher ist die klinische Signifikanz dieser bildgebenden Ergebnisse bezüglich der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse nicht bekannt.

#### 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.

#### Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen

In der ASCOT-LLA-Studie („Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm“), einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, wurde der Effekt von Atorvastatin auf eine koronare Herzkrankheit mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang untersucht. Bei den Patienten handelte es sich um Hypertoniker im Alter von 40 bis 79 Jahren, ohne vorangegangenen Herzinfarkt oder ohne vorangegangene Behandlung wegen Angina pectoris und mit einer Gesamtcholesterinkonzentration  $\leq 251$  mg/dl (6,5 mmol/l). Alle Patienten hatten mindestens drei der vorab definierten kardiovaskulären Risikofaktoren: männliches Geschlecht, Alter  $\geq 55$  Jahre, Rauchen, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit bei einem Verwandten ersten Grades, Quotient Gesamtcholesterinkonzentration: HDL-C  $> 6$ , periphere Gefäßkrankheit, Linksherzhypertrophie, zerebrovaskuläre Ereignisse in der Anamnese, spezifische EKG-Veränderungen, Proteinurie/Albuminurie. Nicht bei allen eingeschlossenen Patienten konnte von einem hohen Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis ausgegangen werden.

Die Patienten erhielten eine antihypertensive Therapie (entweder auf der Basis von Amlodipin oder Atenolol) und entweder 10 mg Atorvastatin täglich ( $n = 5.168$ ) oder Placebo ( $n = 5.137$ ).

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

Die Gesamtsterblichkeit und die kardiovaskuläre Sterblichkeit wurden nicht signifikant verringert (185 vs. 212 Ereignisse,  $p = 0,17$  und 74 vs. 82 Ereignisse,  $p = 0,51$ ). In einer geschlechtsbezogenen Subgruppenanalyse (81 % Männer, 19 % Frauen) konnte die positive Wirkung von Atorvastatin bei Männern, jedoch nicht bei den Frauen nachgewiesen werden, was jedoch möglicherweise auf die niedrige Fallzahl in der Subgruppe der Frauen zurückzuführen war. Gesamtsterblichkeit und kardiovaskuläre Sterblichkeit waren bei den weiblichen Patienten numerisch höher (38 vs. 30 und 17 vs. 12), erreichten jedoch keine statistische Signifikanz. Abhängig von der antihypertensiven Basistherapie ergaben sich jedoch signifikante Auswirkungen:

Der primäre Endpunkt (koronare Herzkrankheit mit tödlichem Ausgang und nicht tödlicher Herzinfarkt) wurde durch Atorvastatin bei den mit Amlodipin behandelten Patienten signifikant verringert (HR 0,47 (0,32 bis 0,69),  $p = 0,00008$ ) jedoch nicht bei den mit Atenolol behandelten Patienten (HR 0,83 (0,59 bis 1,17),  $p = 0,287$ ).

Weiterhin wurde die Wirkung von Atorvastatin auf kardiovaskuläre Erkrankungen mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multizenterstudie, der CARDS-Studie („Collaborative Atorvastatin Diabetes Study“), untersucht. Bei den Patienten handelte es sich um Typ-2-Diabetiker im Alter zwischen 40 und 75 Jahren, ohne kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte und mit einem LDL-C  $\leq 160$  mg/dl (4,14 mmol/l) und TG  $\leq 600$  mg/dl (6,78 mmol/l). Alle Patienten hatten mindestens einen der folgenden Risikofaktoren: Hypertonie, Rauchen, Retinopathie, Mikroalbuminurie oder Makroalbuminurie.

Über einen medianen Zeitraum von 3,9 Jahren erhielten diese Patienten entweder 10 mg Atorvastatin pro Tag ( $n = 1.428$ ) oder Placebo ( $n = 1.410$ ).

Die absolute und relative Risikoreduktion durch Atorvastatin ist in der Tabelle auf Seite 8 aufgeführt.

Es gab keine Hinweise auf Wirksamkeitsunterschiede im Hinblick auf das Geschlecht, Alter oder den Ausgangs-LDL-C-Spiegel der Patienten. Bezüglich der Todesfälle gab es einen positiven Trend (82 Todesfälle in der Placebo-Gruppe vs. 61 Todesfälle in der Atorvastatin-Gruppe;  $p = 0,0592$ ).

#### Rezidivierender Schlaganfall

In der SPARCL-Studie (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) wurde die Wirksamkeit gegen Schlaganfall von 80 mg Atorvastatin täglich oder Placebo bei 4.731 Patienten untersucht, die während der letzten 6 Monate einen Schlaganfall oder eine transiente ischämische Attacke (TIA) erlitten hatten und anamnestisch keine KHK aufwiesen. Bei 60 % der Patienten handelte es sich um Männer, das Alter lag zwischen 21 und 92 Jahren (Durchschnitt: 63 Jahre), und der durchschnittliche LDL-Wert zu Studienbeginn lag bei 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Während der Behandlung mit Atorvastatin betrug der mittlere LDL-C-Wert 73 mg/dl (1,9 mmol/l) und unter Placebo 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Die Beobachtungsdauer betrug im Median 4,9 Jahre.

Ereignis	Relative Risiko-reduktion (%)	Anzahl Ereignisse (Atorvastatin vs. Placebo)	Absolute Risiko-reduktion <sup>1</sup> (%)	p-Wert
Koronare Herzkrankheit mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang Herzinfarkt	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Alle kardiovaskulären Ereignisse und Revaskularisierungsmaßnahmen	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
Alle Koronareignisse	29 %	178 vs. 247	1,4 %	0,0006

<sup>1</sup> Berechnet auf Basis der Rohdaten (medianer Beobachtungszeitraum: 3,3 Jahre)



Ereignis	Relative Risiko- reduktion (%)	Anzahl Ereignisse (Atorvastatin vs. Placebo)	Absolute Risiko- reduktion <sup>1</sup> (%)	p-Wert
Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (akuter Herzinfarkt mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang, stummer Herzinfarkt, Tod durch koronare Herzkrankheit, instabile Angina pectoris, koronare Bypassoperation, perkutane transluminale Koronarangioplastie, Revaskularisierungsmaßnahmen, Schlaganfall)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,0010
Herzinfarkt (akuter Herzinfarkt mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang, stummer Herzinfarkt)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,0070
Schlaganfall mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

<sup>1</sup> Berechnet auf Basis der Rohdaten (medianer Beobachtungszeitraum: 3,9 Jahre)

Im Vergleich zu Placebo verringerte 80 mg Atorvastatin das Risiko des primären Endpunktes tödlicher oder nicht tödlicher Schlaganfall um 15 % (HR 0,85; 95 % KI: 0,72 bis 1,00; p = 0,05) bzw. um 16 % nach präspezifizierter Adjustierung der Ausgangsfaktoren (HR 0,84; 95 % KI: 0,71 bis 0,99; p = 0,03). Die Gesamtmortalität unter Atorvastatin betrug 9,1 % (216/2.365) gegenüber 8,9 % (211/2.366) unter Placebo.

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

- Das Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls war bei den Patienten erhöht, die vor Eintritt in die Studie bereits einen hämorrhagischen Schlaganfall erlitten hatten (7/45 unter Atorvastatin vs. 2/48 unter Placebo; HR 4,06; 95 % KI: 0,84 bis 19,57). Das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall war zwischen beiden Gruppen vergleichbar (3/45 unter Atorvastatin vs. 2/48 unter Placebo; HR 1,64; 95 % KI: 0,27 bis 9,82).
- Bei den Patienten, die die Studie nach einem vorangegangenen lakunären Infarkt begannen, war das Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls erhöht (20/708 unter Atorvastatin vs. 4/701 unter Placebo; HR 4,99; 95 % KI: 1,71 bis 14,6), aber das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall war bei diesen Patienten erniedrigt (79/708 unter Atorvastatin vs. 102/701 unter Placebo; HR 0,76; 95 % KI: 0,57 bis 1,02). Es ist möglich, dass bei Patienten mit einem vorangegangenen lakunären Infarkt die 80 mg Atorvastatin täglich erhalten, das Netto-Risiko für einen Schlaganfall erhöht ist.

Die Gesamtmortalität betrug in der Subgruppe der Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall in der Anamnese 15,6 % (7/45) unter Atorvastatin gegenüber 10,4 % (5/48) unter Placebo. In der Subgruppe der Patienten mit lakunärem Infarkt in der Anamnese betrug die Gesamtmortalität unter Atorvastatin 10,9 % (77/708) gegenüber 9,1 % (64/701) unter Placebo.

#### Kinder

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

Bei Kindern und Jugendlichen mit einer genetisch bestätigten heterozygoten familiären Hypercholesterinämie und einem Ausgangs-LDL-C  $\geq 4$  mmol/l wurde eine achtwöchige offene Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Sicherheit und Verträglichkeit von Atorvastatin durchgeführt. Insgesamt wurden 39 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren eingeschlossen. In der Kohorte A waren 15 Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahre und dem Tanner-Stadium 1, und in der Kohorte B waren 24 Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahre und dem Tanner-Stadium  $\geq 2$ .

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.

##### *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 Hypercholesterinämie oder einer schweren Hypercholeste-

rinämie 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 Auswirkung einer Atorvastatintherapie in der Kindheit auf eine verringerte Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter liegen nicht vor.

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

### Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Atorvastatin beträgt ca. 381 Liter. Atorva-



statin wird zu mindestens 98 % an Plasmaproteine gebunden.

#### Biotransformation

Atorvastatin wird vom Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 zu ortho- und parahydroxylierten Derivaten und verschiedenen Beta-Oxidationsprodukten metabolisiert. Diese Produkte werden zum Teil durch Glucuronidierung weiter metabolisiert. In vitro ist die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase durch ortho- und parahydroxylierte Metaboliten und durch Atorvastatin äquivalent. Annähernd 70 % der zirkulierenden Hemmaktivität für die HMG-CoA-Reduktase werden den aktiven Metaboliten zugeschrieben.

#### Elimination

Atorvastatin wird nach hepatischer und/oder extrahepatischer Umwandlung hauptsächlich über die Galle eliminiert. Jedoch scheint Atorvastatin keinem signifikanten enterohepatischen Kreislauf zu unterliegen. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Atorvastatin aus dem Plasma beträgt beim Menschen annähernd 14 Stunden. Die Halbwertszeit für die HMG-CoA-Reduktase-Hemmaktivität beträgt annähernd 20 bis 30 Stunden. Dies wird auf den Beitrag der aktiven Metaboliten zurückgeführt.

#### Spezielle Patientengruppen

**Alte Menschen:** Der Plasmaspiegel von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten ist bei gesunden älteren Menschen höher als bei jungen Erwachsenen, während die Wirkung auf die Lipide bei älteren Patienten vergleichbar zu der bei jungen Patienten ist.

**Kinder:** In einer offenen Studie über acht Wochen wurden pädiatrische Patienten (Alter: 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 unterscheiden sich bei Frauen (ungefähr 20 % höherer C<sub>max</sub> und ca. 10 % geringerer AUC-Wert) von denen bei Männern. Diese Unterschiede hatten keine klinische Bedeutung; es resultierten daraus keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Wirkung auf die Lipide zwischen Männern und Frauen.

**Niereninsuffizienz:** Eine Erkrankung der Nieren hat keinen Einfluss auf die Plasmaspiegel von Atorvastatin und seine aktiven Metaboliten oder ihre Wirkungen auf die Lipide.

**Leberinsuffizienz:** Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten sind deutlich erhöht (C<sub>max</sub> annähernd 16-fach und AUC annähernd 11-fach) bei Patienten mit einer chronischen, durch Alkohol bedingten Lebererkrankung (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 (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<sub>0-24 h</sub> 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 föto-toxische 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**  
Mikrokristalline Cellulose  
Natriumcarbonat wasserfrei  
Maltose  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat [pflanzlich]

**Filmüberzug**  
Hypromellose (E 464)  
Hyprolose  
Triethylcitrat (E 1505)  
Polysorbat 80  
Titandioxid (E 171)

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PA/Aluminium/PVC-Aluminium

Atorvastatin-ratiopharm® ist erhältlich in Packungsgrößen zu 30, 50, 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Atorvastatin-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten  
80406.00.00

Atorvastatin-ratiopharm® 20 mg Filmtabletten  
80407.00.00

Atorvastatin-ratiopharm® 40 mg Filmtabletten  
80408.00.00

Atorvastatin-ratiopharm® 80 mg Filmtabletten  
80409.00.00

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
16. September 2011

### 10. STAND DER INFORMATION

November 2015

### 11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

## Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH

### zur Bioverfügbarkeit von Atorvastatin-ratiopharm® 10 mg, 20 mg, 40 mg und 80 mg Filmtabletten

Im Jahr 2008 wurde für *Atorvastatin-ratiopharm® Filmtabletten* eine offene (Analyse verblindet), randomisierte, Überkreuz-Bioverfügbarkeitsuntersuchung im Nüchternzustand an 48 Probanden (24 männlich, 24 weiblich) im Vergleich zum Referenzpräparat Sortis® durchgeführt. Es besteht Dosislinearität zwischen den einzelnen Stärken.

#### Ergebnisse Atorvastatin

Pharmakokinetische Parameter von Atorvastatin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette *Atorvastatin-ratiopharm® 80 mg* bzw. Referenzpräparat (Sortis®):

	<b>Atorvastatin-ratiopharm® 80 mg Filmtabletten</b> (MW ± SD)	<b>Referenzpräparat Sortis®</b> (MW ± SD)
$C_{\max}$ [ng/ml]	40,7 ± 19,36	39,69 ± 18,06
$t_{\max}$ [h]	1,34 ± 1,09	0,93 ± 0,88
$AUC_{0-\infty}$ [h × ng/ml]	166,47 ± 70,37	162,85 ± 68,88

$C_{\max}$  maximale Plasmakonzentration  
 $t_{\max}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration  
 $AUC_{0-\infty}$  Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve  
 MW Mittelwert  
 SD Standardabweichung  
 Siehe Abbildung 1

#### Ergebnisse ortho-hydroxy-Atorvastatin

Pharmakokinetische Parameter von ortho-hydroxy-Atorvastatin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette *Atorvastatin-ratiopharm® 80 mg* bzw. Referenzpräparat (Sortis®):

	<b>Atorvastatin-ratiopharm® 80 mg Filmtabletten</b> (MW ± SD)	<b>Referenzpräparat Sortis®</b> (MW ± SD)
$C_{\max}$ [ng/ml]	35,88 ± 17,50	37,75 ± 21,29
$t_{\max}$ [h]	1,99 ± 1,45	1,39 ± 0,8
$AUC_{0-\infty}$ [h × ng/ml]	241,86 ± 97,49	248,26 ± 103,62

$C_{\max}$  maximale Plasmakonzentration  
 $t_{\max}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration  
 $AUC_{0-\infty}$  Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve  
 MW Mittelwert  
 SD Standardabweichung  
 Siehe Abbildung 2

#### Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Atorvastatin-ratiopharm® 80 mg Filmtabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für Atorvastatin 102 % bzw. für ortho-hydroxy-Atorvastatin 98 %. Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC und  $C_{\max}$  dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

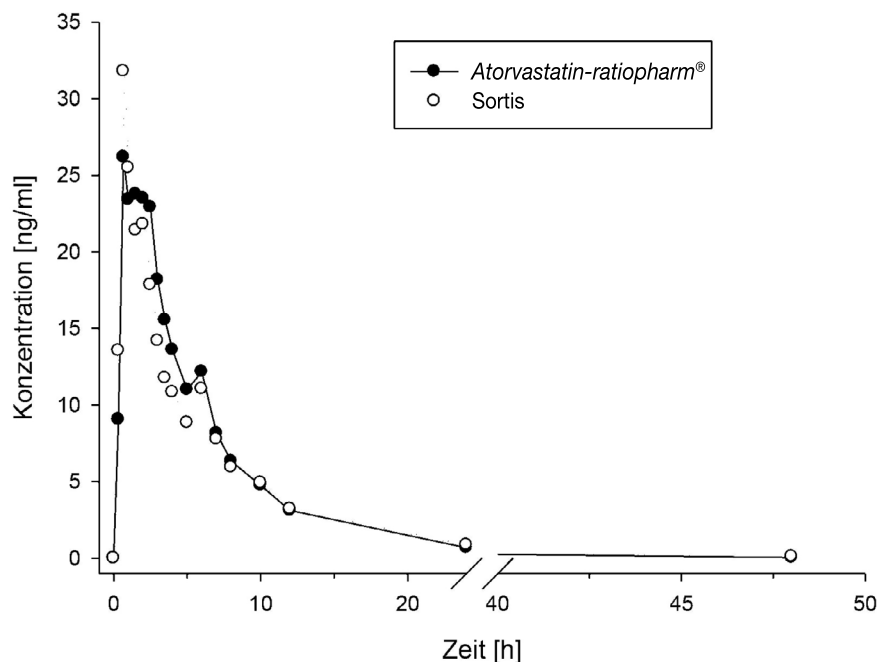


Abb. 1: Mittelwerte der Plasmakonzentration von Atorvastatin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette *Atorvastatin-ratiopharm® 80 mg* bzw. Sortis®.

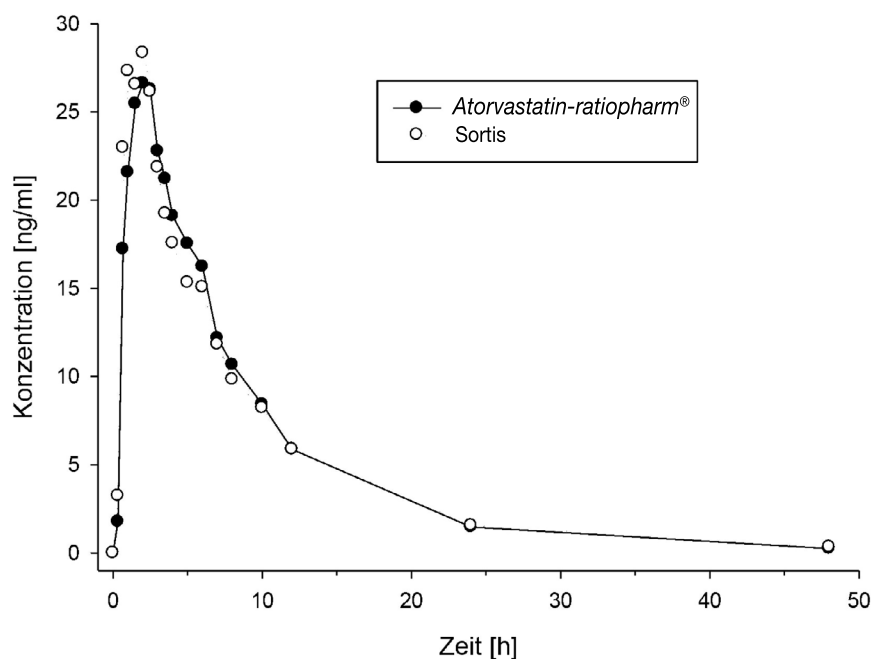


Abb. 2: Mittelwerte der Plasmakonzentration von ortho-hydroxy-Atorvastatin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette *Atorvastatin-ratiopharm® 80 mg* bzw. Sortis®.