



## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Atorgamma® 10 mg Filmtabletten  
Atorgamma® 20 mg Filmtabletten  
Atorgamma® 40 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Atorgamma® 10 mg Filmtabletten  
Jede Filmtablette enthält 10 mg Atorvastatin als Atorvastatin-Hemicalcium.

Atorgamma® 20 mg Filmtabletten  
Jede Filmtablette enthält 20 mg Atorvastatin als Atorvastatin-Hemicalcium.

Atorgamma® 40 mg Filmtabletten  
Jede Filmtablette enthält 40 mg Atorvastatin als Atorvastatin-Hemicalcium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Atorgamma® 10 mg Filmtabletten  
Weiße, ovale, bikonvexe Filmtablette mit der Kennzeichnung „10“ auf der einen und „A“ auf der anderen Seite.

Atorgamma® 20 mg Filmtabletten  
Weiße, ovale, bikonvexe Filmtablette mit der Kennzeichnung „20“ auf der einen und „A“ auf der anderen Seite.

Atorgamma® 40 mg Filmtabletten  
Weiße, ovale, bikonvexe Filmtablette mit der Kennzeichnung „40“ auf der einen und „A“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Hypercholesterinämie

Die Anwendung von Atorgamma® ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kinder ab zehn Jahren mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.

Atorgamma® ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.

#### Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen

Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung,

#### **Art und Dauer der Anwendung**

##### Dosierung

Der Patient sollte vor der Anwendung von Atorgamma® auf eine übliche Diät zur Senkung von Cholesterin eingestellt werden und diese Diät während der Behandlung mit Atorgamma® fortsetzen.

Die Dosierung sollte individuell entsprechend des Ausgangs-LDL-Cholesterin-Wertes, dem Ziel der Therapie sowie dem Ansprechen des Patienten erfolgen.

Die übliche Anfangsdosierung beträgt 10 mg Atorvastatin 1-mal täglich. Die Dosierung sollte in Intervallen von 4 Wochen oder mehr angepasst werden. Die maximale Dosierung beträgt 1-mal täglich 80 mg.

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

In der überwiegenden Anzahl sprechen die Patienten auf 1-mal täglich Atorgamma® 10 mg ausreichend gut an. Der therapeutische Erfolg zeigt sich innerhalb von 2 Wochen, und der maximale therapeutische Effekt wird in der Regel nach 4 Wochen erreicht. Die Wirkung bleibt unter Dauertherapie erhalten.

##### Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie

Die Anfangsdosis beträgt 10 mg Atorvastatin täglich. Anpassungen der Dosierung sollten individuell in Abständen von vier Wochen bis zu einer Dosierung von täglich 40 mg durchgeführt werden. Danach kann entweder die Dosierung bis auf maximal 80 mg täglich erhöht oder einmal täglich 40 mg Atorvastatin mit einem gallensäurebindenden Ionenaustauscherharz kombiniert werden.

##### Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

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

Für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die Dosierung 10 bis 80 mg pro Tag (siehe Abschnitt 5.1). Atorvastatin sollte bei diesen Patienten als Ergänzung zu anderen lipidsenkenden Behandlungsmöglichkeiten (z. B. LDL-Apherese) angewendet werden oder falls diese Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.

##### Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen

In den Studien zur Primärprävention betrug die Dosierung 10 mg pro Tag. Um einen LDL-Cholesterin-Spiegel entsprechend den aktuellen Leitlinien zu erreichen, kann eine höhere Dosierung notwendig sein.

##### Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

##### Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Atorgamma® sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vorsichtig eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Atorgamma® ist kontraindiziert bei Patienten

mit aktiver Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.3).

##### Anwendung bei älteren Patienten

Wirksamkeit und Verträglichkeit für die empfohlenen Dosierungen sind bei Patienten über 70 Jahre vergleichbar mit der Gesamtpopulation.

##### Anwendung bei Kindern

##### Hypercholesterinämie

Die Anwendung bei pädiatrischen Patienten sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung einer Hyperlipidämie bei Kindern durchgeführt werden, und die Patienten sollten zur Kontrolle des Therapiefortschritts regelmäßig nachuntersucht werden.

Bei Patienten ab 10 Jahren beträgt die empfohlene Initialdosis 10 mg Atorvastatin pro Tag mit nachfolgender Auftitration auf 20 mg pro Tag. Die Auftitration sollte sich bei pädiatrischen Patienten am individuellen Ansprechen und der Verträglichkeit orientieren. Die Daten zur Sicherheit bei pädiatrischen Patienten, die mit höheren Dosen als 20 mg (entsprechend ca. 0,5 mg/kg KG) behandelt wurden, sind begrenzt.

Bei Kindern im Alter von sechs bis 10 Jahren liegen nur eingeschränkte Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.1). Für Patienten unter 10 Jahre ist die Atorvastatin-Therapie nicht angezeigt.

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

##### Art der Anwendung

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

### 4.3 Gegenanzeigen

Atorgamma® ist kontraindiziert bei Patienten

- mit Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, dauerhafter Erhöhung der Serumtransaminasen 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)
- Patienten mit Myopathie

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Einfluss auf die Leber

Leberfunktionstests sollten vor Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Bei Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung auftreten, 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 Atorgamma® (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren und/oder bei denen bereits eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist, sollte Atorgamma® 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).

#### 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), Myoglobinnämie und Myoglobulinurie 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 genetischer 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 allgemeinem 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, Ketoconazol, 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).

Eine gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin und Fusidinsäure wird nicht empfohlen, sodass bei einer Therapie mit Fusidinsäure ein vorübergehendes Absetzen von Atorvastatin erwogen werden soll (siehe Abschnitt 4.5).

#### Anwendung bei Kindern

Sicherheitsdaten hinsichtlich der kindlichen Entwicklung liegen nicht vor (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, unproduktiver Husten und allgemeine Gesundheitsstörungen (Erschöpfung, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. Wenn vermutet wird, dass ein Patient eine interstitielle Lungenkrankheit entwickelt hat, sollte die Statintherapie abgebrochen werden.

#### Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, daß Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/L, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Auswirkungen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf Atorvastatin

Atorvastatin wird durch das Cytochrom-P-450-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 ein 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 3 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 Atazanavir, Indinavir, Darunavir usw.) vermieden werden. In den Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Atorvastatin unumgänglich ist, sollte eine niedrigere Initial- und Maximaldosis erwogen werden und es wird eine entsprechende klinische Kontrolle des Patienten empfohlen (siehe Tabelle 1).

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

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

#### Induktoren von CYP3A4

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

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

#### Colestipol

Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten waren bei gleichzeitiger Einnahme von Colestipol zusammen mit Atorgamma® erniedrigt (ungefähr 25 %). Die lipidsenkende Wirkung war jedoch bei gleichzeitiger Einnahme von Atorgamma® und Colestipol größer als bei alleiniger Gabe der jeweiligen Arzneimittel.

#### Fusidinsäure

Interaktionsstudien mit Atorvastatin und Fusidinsäure wurden nicht durchgeführt. In den Erfahrungen nach Markteinführung wurden jedoch bei gleichzeitiger Gabe von Atorvastatin und Fusidinsäure, wie auch bei anderen Statinen, muskuläre Erscheinungen einschließlich Rhabdomyolyse berichtet. Der Mechanismus dieser Interaktion ist nicht bekannt. Diese Patienten sollten engma-

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 1400 mg 2 × täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 2,3-fach	

Fortsetzung auf Seite 4



Fortsetzung Tabelle 1

Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	Veränderung der AUC <sup>a</sup>	Klinische Empfehlungen <sup>p</sup>
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
Antazidasuspension 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 Glass 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 Bestandteile (Atorvastatin und Metabolite).

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

↑ = Anstieg; ↓ = Abnahme

schig überwacht und ein vorübergehendes Aussetzen der Therapie mit Atorvastatin erwogen werden.

#### 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 Atorgamma® 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 Antikoagulanzen berichtet wurden, sollte bei Patienten, die Antikoagulanzen vom Coumarin-Typ einnehmen, vor der ersten Anwendung von Atorvastatin und während der ersten Therapiephase die Prothrombinzeit so häufig bestimmt werden, dass sichergestellt ist, dass keine signifikante Änderung der Prothrombinzeit eintritt. Wenn dann eine stabile Prothrombinzeit gesichert ist, kann sie in den Abständen, wie sie für Patienten unter Antikoagulanzen vom Coumarin-Typ üblich ist, kontrolliert werden. Wenn die Dosis von Atorvastatin verändert oder die Therapie abgebrochen wird, sollte die gleiche Vorgehensweise gewählt werden. Bei Patienten ohne Antikoagulantientherapie wurde Atorvastatin nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit in Verbindung gebracht.

##### Kinder

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Das Ausmaß an Interaktionen bei Kindern ist nicht bekannt. Die oben genannten Wechselwirkungen bei Erwachsenen und die Warnhinwei-

se im Abschnitt 4.4 sollten auch bei Kindern beachtet werden.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 5

#### **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

Atorgamma® 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



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 1mg – Ethinylestradiol 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Keine besonderen Empfehlungen
80 mg einmal täglich über 15 Tage	<sup>b</sup> Phenazon 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

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 Atorgamma® 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 Atorgamma® 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 Atorgamma® einnehmen, ihre Säuglinge nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3). Atorgamma® 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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

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

Auf der Basis von klinischen Studien sowie umfangreichen Erfahrungen im täglichen Einsatz ergibt sich das nachfolgende Verträglichkeitsprofil von Atorgamma®.

Die Häufigkeitsangaben entsprechen folgenden geschätzten Inzidenzen:

häufig: ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich: ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten: ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) und 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: Thrombopenie

#### Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: allergische Reaktionen

Sehr selten: anaphylaktische Reaktionen

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyperglykämie

Gelegentlich: Hypoglykämie, Gewichtszunahme, Anorexie

#### Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlafstörungen wie Alpträume und Schlaflosigkeit

#### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Benommenheit, Parästhesien, Hypästhesien, Störung des Geschmacksempfindens, Gedächtnisverlust  
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: Lebersversagen

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus, Alopezie

Selten: angioneurotisches Ödem, bullöses Exanthem einschl. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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

Gelegentlich: Nackenschmerzen, Muskelschwäche

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

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Gynäkomastie

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden

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

#### Untersuchungen

Häufig: veränderte Leberfunktionstests, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut  
Gelegentlich: positiver Test auf weiße Blutzellen im Urin

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

Erhöhte Kreatinkinase (CK)-Konzentrationen im Serum, die über dem 3-Fachen des oberen Normwertes lagen, wurden in klinischen Studien bei 2,5 % der Patienten unter Behandlung mit Atorvastatin beobachtet, ähnlich wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern. Werte über dem 10-Fachen des oberen Normwertes traten bei 0,4 % der



mit Atorvastatin® behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder

Die Datenbank zur klinischen Sicherheit enthält auch Daten von 249 pädiatrischen Patienten, die Atorvastatin erhielten. Davon waren sieben Patienten jünger als sechs Jahre, 14 Patienten im Alter zwischen sechs und neun Jahren und 228 Patienten waren zwischen 10 und 17 Jahre alt.

#### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen

#### Untersuchungen

Häufig: Erhöhung der Alaninaminotransferase und der Kreatinphosphokinase

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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Störung der Sexualfunktion
- Depressionen
- in Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4)
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyzeridwerte, bestehende Hypertonie).

#### 4.9 Überdosierung

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

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Arzneimittel zur Regulierung der Lipidwerte, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer

ATC-Code: C10AA 05

Atorvastatin ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbestimmend die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym-A zu Mevalonat, dem Vorläufer von Sterolen einschließlich des Cholesterins. In der Leber werden Triglyzeride und Cholesterin in Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL) eingebaut und zum weiteren Transport in periphere Gewebe an das Plasma abgegeben. Low-Density-Lipoproteine (LDL) entstehen aus VLDL und werden vorwiegend durch den Rezeptor

mit hoher Affinität für LDL (LDL-Rezeptor) abgebaut.

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

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

In einer Dosis-Wirkungs-Studie konnte gezeigt werden, dass Atorvastatin zu einer Erniedrigung der Konzentrationen von Gesamtcholesterin (um 30 bis 46 %), LDL-Cholesterin (um 41 bis 61 %), Apolipoprotein B (um 34 bis 50 %) und Triglyzeriden (um 14 bis 33 %) führt und gleichzeitig in variablem Ausmaß die Konzentrationen von HDL-Cholesterin und Apolipoprotein-A-1 erhöht. Diese Ergebnisse treffen in gleichem Maß auf Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, nicht familiären Formen der Hypercholesterinämie sowie gemischter Hyperlipidämie einschließlich Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus zu.

Die Senkung des Gesamt-Cholesterins, LDL-Cholesterins und Apolipoproteins B zeigte nachweislich eine Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse und kardiovaskulärer Todesfälle.

#### Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

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

#### Atherosklerose

In der REVERSAL-Studie („Reversing Atherosclerosis 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 Ultraschall (IVUS) während einer Koronarangiographie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit verglichen. Die Ultraschalluntersuchung wurde in dieser randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Multizenterstudie bei insgesamt 502 Patienten vor Behandlungsbeginn und nach 18 Monaten durchgeführt. In der Atorvastatin-Gruppe (n = 253) war keine Progression der Atherosklerose festzustellen.

Die mediane, 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 Triglyzeridspiegel um  $20\%$  (Pravastatin:  $-6,8\%$ ,  $p = 0,0009$ ) sowie des mittleren Apolipoproteins B um  $39,1\%$  (Pravastatin:  $-22,0\%$ ,  $p < 0,0001$ ). Atorvastatin erhöhte das mittlere HDL-C um  $2,9\%$  (Pravastatin:  $+5,6\%$ ,  $p = n.s.$ ). 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 sekun-



Tabelle 3

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

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

Tabelle 4

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)

dären 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 ausgeschlossen 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 Tabelle 3 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 Tabelle 4 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.

Im Vergleich zu Placebo verringerten 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 Gesamt mortalität 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 Nettorisiko 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 von 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 übergang, wurden 187 Jungen und Mädchen nach der Menarche im Alter von 10 bis 17 Jahren (14,1 Jahre im Durchschnitt), die an heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder einer schweren Hypercholesterinämie litten, für 26 Wochen auf Atorvastatin ( $n = 140$ ) oder Placebo ( $n = 47$ ) randomisiert und erhielten anschließend alle Atorvastatin für weitere 26 Wochen. Die Dosis betrug 10 mg Atorvastatin einmal täglich für die ersten vier Wochen und wurde auf 20 mg erhöht, wenn das LDL-C  $> 3,36$  mmol/l war. In der 26-wöchigen Doppelblindphase führte Atorvastatin zu einem signifikanten Abfall der Plasmaspiegel von Gesamtcholesterin, LDL-C, Triglyceriden und Apolipoprotein B. Die durchschnittlichen LDL-C-Werte in der 26wöchigen Doppelblindphase lagen bei 3,38 mmol/l (Bereich: 1,81 bis 6,26 mmol/l) in der Atorvastatingruppe und 5,91 mmol/l (Bereich: 3,93 bis 9,96 mmol/l) unter Placebo.

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

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

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat auf die Auflage verzichtet, Studienergebnisse zu Atorvastatin in der Behandlung von Kindern im Alter von 0 bis unter sechs Jahren mit heterozygoter Hypercholesterinämie und bei Kindern von 0 bis unter 18 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, 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. Atorvastatin wird zu mindestens 98 % an Plasmaproteinen gebunden.

### Biotransformation

Atorvastatin wird vom Cytochrom-P-450-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.

### Ausscheidung

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  $\geq 2$  ( $n = 24$ ) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und einem Ausgangs-LDL-C  $\geq 4$  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  $C_{max}$  und ca. 10 % geringerer AUC-Wert) von denen bei Männern. Diese Unterschiede hatten keine klinische Bedeutung; es resultierten daraus keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Wirkung auf die Lipide zwischen Männern und Frauen.

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

**Leberinsuffizienz:** Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten sind deutlich erhöht ( $C_{max}$  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  $AUC_{0-24h}$  führen, als mit der höchsten empfohlenen Dosis beim Menschen erreicht wird) zu hepatozellulären Adenomen bei den männlichen Tieren und bei den weiblichen Versuchstieren zu hepatozellulären Karzinomen.

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Mannitol (Ph.Eur.)  
Mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon Typ IA  
Natriumcarbonat  
Povidon K29-K32  
Methionin  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

#### Filmüberzug:

Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 6000  
Talkum

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Aluminium-Blisterpackung  
Originalpackungen mit 30 Filmtabletten  
Originalpackungen mit 50 Filmtabletten  
Originalpackungen mit 100 Filmtabletten  
Originalpackungen mit 100 Filmtabletten als Bündelpackung

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 entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG  
Calwer Straße 7  
71034 Böblingen  
Tel.: 07031/6204-0  
Fax: 07031/6204-31  
E-Mail: info@woerwagpharma.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

10 mg: 80558.00.00  
20 mg: 80559.00.00  
40 mg: 80560.00.00

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

29.06.2010

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2012

## 11. VEKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin