1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atorvastatin Hennig® 10 mg Filmtabletten
Atorvastatin Hennig® 20 mg Filmtabletten
Atorvastatin Hennig® 40 mg Filmtabletten
Atorvastatin Hennig® 80 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Atorvastatin (entspr. 10,36 mg Atorvastatin-Hemicalcium).
Jede Filmtablette enthält 20 mg Atorvastatin (entspr. 20,73 mg Atorvastatin-Hemicalcium).
Jede Filmtablette enthält 40 mg Atorvastatin (entspr. 41,45 mg Atorvastatin-Hemicalcium).
Jede Filmtablette enthält 80 mg Atorvastatin (entspr. 82,90 mg Atorvastatin-Hemicalcium).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Atorvastatin Hennig® 10 mg sind weiße bis weißliche elliptische, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „10“ auf der einen Seite.

Atorvastatin Hennig® 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 Hennig® 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 Hennig® 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

Hypercholesterinämie
Die Anwendung von Atorvastatin Hennig® ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyceridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern 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.

Atorvastatin Hennig® 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 und Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Dosierung
Der Patient sollte vor der Anwendung von Atorvastatin Hennig® auf eine übliche Diät zur Senkung von Cholesterin eingestellt werden und diese Diät während der Behandlung mit Atorvastatin Hennig® 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 Hennig® 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 Atorvastatin Hennig® 10 mg ausreichend gut an. Der therapeutische Erfolg zeigt sich innerhalb von 2 Wochen, und der maximale therapeutische Effekt wird in der Regel nach 4 Wochen erreicht. Die Wirkung bleibt unter Dauertherapie erhalten.

Heterozygote Familiäre Hypercholesterinämie
Die Anfangsdosis beträgt Atorvastatin Hennig® 10 mg täglich. Anpassungen der Dosierung sollten individuell in Abständen von 4 Wochen bis zu einer Dosierung von täglich 40 mg durchgeführt werden. Danach kann entweder die Dosierung bis auf maximal 80 mg täglich erhöht 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 Dosis 10 mg pro Tag. Um einen LDL-Cholesterin-Spiegel entsprechend den aktuellen Leitlinien zu erreichen, kann eine höhere Dosis notwendig sein.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion
Atorvastatin Hennig® sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vorsichtig eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Atorvastatin Hennig® ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

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

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

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

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

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

Art der Anwendung
Atorvastatin Hennig® ist zum Einnehmen. Die jeweilige Tagesdosis an Atorvastatin wird auf einmal verabreicht. Die Einnahme kann zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten vorgenommen werden.
Die Tabletten sind im Ganzen unzerkaut und unzerkleinert zu schlucken.

4.3 Gegenanzeigen

Atorvastatin Hennig® ist kontraindiziert bei Patienten

- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- 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)
- die mit den Virostatika Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion behandelt werden.

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 fortdauert, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie mit Atorvastatin Hennig® (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 Hennig® 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), Myoglobinämie und Myoglobinurie mit möglichem Nierenversagen charakterisiert ist.

In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine nekrotisierende autoimmune Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen.

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

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 Fibrats 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 (≤ 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, Letermovir und bestimmte HIV-Protease- Inhibitoren einschließlich Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir, Tipranavir/Ritonavir usw.). Darüber hinaus kann die Gefahr einer Myopathie erhöht sein bei gleichzeitiger Anwendung von Gemfibrozil und anderen Fibraten, Virostatika zur Behandlung von Hepatitis C (HCV), (z. B. Boceprevir, Telaprevir, Elbasvir/Grazoprevir, Ledipasvir/ Sofosbuvir), Erythromycin, Niacin oder Ezetimib. Wenn möglich, sollten 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).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von HMG-CoA-Reduktasehemmern (z. B. Atorvastatin) und Daptomycin kann das Risiko einer Myopathie und/oder Rhabdomyolyse erhöht

sein (siehe Abschnitt 4.5). Wenn der Nutzen einer gleichzeitigen Verabreichung dieses Risiko nicht überwiegt, sollte ein vorübergehendes Absetzen von Atorvastatin Hennig® bei Patienten, die Daptomycin einnehmen, in Betracht gezogen werden. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung unvermeidbar ist, sollten die CK-Werte zwei bis drei Mal wöchentlich bestimmt werden, und die Patienten sollten engmaschig auf jegliche Anzeichen oder Symptome hin überwacht werden, die auf eine Myopathie hindeuten könnten.

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

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

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

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

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

Diabetes mellitus
Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6.9 mmol/L, BMI> 30 kg/m^2, erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

Natriumverbindungen
Atorvastatin Hennig® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf Atorvastatin
Atorvastatin wird durch das Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 (CYP3A4) metabolisiert und ist ein Substrat der hepatischen Transporter OATP1B1 (organic anion-transporting polypeptide 1B1) und OATP1B3 (organic anion-transporting polypeptide 1B3). Metaboliten von Atorvastatin sind Substrate von OATP1B1. Atorvastatin wird außerdem als Substrat von MDR1 (multi-drug resistance protein 1) und BCRP (breast cancer resistance protein) identifiziert, wodurch die intestinale Resorption und biliäre Ausscheidung von Atorvastatin begrenzt sein könnten (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Hemmstoffe von CYP3A4 oder von Transportproteinen sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und einem erhöhten Myopathierisiko führen. Auch bei der gleichzeitigen Gabe von Atorvastatin zusammen mit anderen Arzneimitteln, die ein Myopathie induzierendes Potenzial aufweisen, wie etwa Fibrate und Ezetimib, kann das Risiko erhöht sein (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

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

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

Induktoren von CYP3A4
Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin und Induktoren des Cytochrom-P-450-Isoenzyms 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-Isoenzyms 3A4 und Hemmer des hepatozellulären Aufnahmetransporters OATP1B1) wird die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin und Rifampicin empfohlen, da eine verzögerte Einnahme von Atorvastatin nach der Gabe von Rifampicin mit einer ausgeprägten Verringerung der Plasmakonzentration von Atorvastatin verbunden war. Die Auswirkungen von Rifampicin auf die Konzentration von Atorvastatin in den Hepatozyten ist jedoch unbekannt, und für den Fall, dass eine Komedikation nicht vermieden werden kann, sollten die Patienten sorgfältig hinsichtlich der Wirksamkeit überwacht werden.

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

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

Gemfibrozil/Fibrate
Bei Monotherapie mit Fibraten treten gelegentlich muskuläre Störungen einschließlich Rhabdomyolyse auf. Bei gleichzeitiger Gabe von Fibraten und Atorvastatin kann das Risiko für das Auftreten derartiger Störungen erhöht sein. Falls eine Komedikation nicht vermieden werden kann, sollte die niedrigste zum Erreichen des Therapieziels notwendige Dosis von Atorvastatin 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 Atorvastatin erniedrigt (Anteil der Atorvastatin Konzentration: 0,74). Die lipidsenkende Wirkung war jedoch bei gleichzeitiger Einnahme von Atorvastatin und Colestipol größer als bei alleiniger Gabe der jeweiligen Arzneimittel.

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

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

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

Daptomycin
Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von HMG-CoA-Reduktasehemmern (z. B. Atorvastatin) und Daptomycin wurden Fälle von Myopathie und/oder Rhabdomyolyse berichtet. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung unvermeidbar ist, wird zu einer angemessenen klinischen Überwachung geraten (siehe 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 zusammen mit oralen Kontrazeptiva führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Norethisteron und Ethinylestradiol.

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 Antikoagulanzien berichtet wurden, sollte bei Patienten, die Antikoagulanzien 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 Antikoagulanzien 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 Antikoagulanzientherapie wurde Atorvastatin nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit in Verbindung gebracht.

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

Arzneimittelwechselwirkungen

Siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 auf Seite 5

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

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

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	AUC[a]-Verhältnis	Klinische Empfehlungen[b]
Letermovir 480 mg 1 x täglich, 10 Tage	20 mg als Einmalgabe	3,29	Bei gemeinsamer Anwendung mit Präparaten, die Letermovir enthalten, sollte die Atorvastatin-Dosis eine Tagesdosis von 20 mg nicht überschreiten.
Nelfinavir 1 250 mg 2 × täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 28 Tage	1,74	Keine besonderen Empfehlungen
Grapefruitsaft, 240 ml, einmal täglich[c]	40 mg als Einmalgabe	1,37	Große Mengen Grapefruitsaft und Atorvastatin sollten nicht gleichzeitig eingenommen werden.
Diltiazem 240 mg einmal täglich, 28 Tage	40 mg als Einmalgabe	1,51	Nach Therapiebeginn oder Dosisanpassung von Diltiazem wird eine geeignete klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Erythromycin 500 mg 4 × täglich, 7 Tage	10 mg als Einmalgabe	1,33	Es werden eine niedrigere Maximaldosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Amlodipin 10 mg als Einmalgabe	80 mg als Einmalgabe	1,18	Keine besonderen Empfehlungen
Cimetidin 300 mg 4 × täglich, 2 Wochen	10 mg einmal täglich über 2 Wochen	1,00	Keine besonderen Empfehlungen
Colestipol 10 g 2 × täglich, 24 Wochen	40 mg einmal täglich über 8 Wochen	0,74**	Keine besonderen Empfehlungen
Antazidasuspension aus Magnesium- und Aluminiumhydroxid, 30 ml 4 × täglich, 17 Tage	10 mg einmal täglich über 15 Tage	0,66	Keine besonderen Empfehlungen
Efavirenz 600 mg einmal täglich, 14 Tage	10 mg über 3 Tage	0,59	Keine besonderen Empfehlungen
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 7 Tage (gleichzeitige Verabreichung)	40 mg als Einmalgabe	1,12	Falls eine Komedikation notwendig ist, wird eine gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin zusammen mit Rifampicin unter klinischer Kontrolle empfohlen.
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 5 Tage (getrennte Verabreichung)	40 mg als Einmalgabe	0,20	
Gemfibrozil 600 mg 2 × täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	1,35	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Fenofibrat 160 mg einmal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	1,03	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Boceprevir 800 mg 3 × täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	2,3	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen. Die Atorvastatin-Dosis sollte bei gleichzeitiger Gabe von Boceprevir 20 mg täglich nicht überschreiten.

[a] Angabe als Verhältnis der Behandlungen (Komedikation plus Atorvastatin im Vergleich zu Atorvastatin alleine)
[b] Zur klinischen Signifikanz siehe Abschnitte 4.4 und 4.5
[c] 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 (Atorvastatin und Metaboliten) HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren um das 1,3-fache.
** Verhältnis basierend auf einer einzelnen Probe 8 bis 16 Stunden nach der Dosierung.

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

Atorvastatin und Dosierung	Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel		
	Arzneimittel und Dosierung (mg)	AUC[a]-Verhältnis	Klinische Empfehlungen
80 mg einmal täglich über 10 Tage	Digoxin 0,25 mg einmal täglich, 20 Tage	1,15	Patienten, die Digoxin einnehmen, sollten in geeigneter Weise überwacht werden.
40 mg einmal täglich über 22 Tage	Orale Kontrazeptiva einmal täglich, 2 Monate – Norethindron 1 mg – Ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Keine besonderen Empfehlungen
80 mg einmal täglich über 15 Tage	[b]Phenazon 600 mg als Einmalgabe	1,03	Keine besonderen Empfehlungen
10 mg als Einmalgabe	Tipranavir 500 mg 2 × täglich/ Ritonavir 200 mg 2 × täglich, 7 Tage	1,08	Keine besonderen Empfehlungen
10 mg einmal täglich über 4 Tage	Fosamprenavir 1 400 mg 2 × täglich , 14 Tage	0,73	Keine besonderen Empfehlungen
10 mg einmal täglich über 4 Tage	Fosamprenavir 700 mg 2 × täglich/Ritonavir 100 mg 2 × täglich, 14 Tage	0,99	Keine besonderen Empfehlungen

[a] Angabe als Verhältnis der Behandlungen (Komedikation plus Atorvastatin im Vergleich zu Atorvastatin alleine)
[b] Bei gleichzeitiger Mehrfachgabe von Atorvastatin und Phenazon zeigten sich nur geringe oder nicht erkennbare Auswirkungen auf die Clearance von Phenazon

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen, die schwanger werden können
Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Therapie geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft
Atorvastatin Hennig® 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 Studien an Tieren 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 Hennig® 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 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 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 Hennig® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In der 16 066 Patienten (8 755 Atorvastatin und 7 311 Placebo) mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 53 Wochen umfassenden Datenbank der placebokontrollierten klinischen Studien mit Atorvastatin brachen 5,2 % der Atorvastatin-Patienten und 4,0 % der Patienten unter Placebo die Therapie wegen Nebenwirkungen ab.

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

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: Albträume, Schlaflosigkeit

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

Augenerkrankungen
Gelegentlich: verschwommenes Sehen
Selten: Sehstörungen
Nicht bekannt: okuläre Myasthenie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Tinnitus
Sehr selten: Hörverlust

Gefäßerkrankungen
Selten: Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und 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 einschl. Erythema multiforme, Stevens-Johnson- Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und lichenoide Arzneimittelreaktion

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelspasmen, Gelenkschwellungen, Rückenschmerzen
Gelegentlich: Nackenschmerzen, Muskelschwäche
Selten: Myopathie, Myositis, Rhabdomyolyse, Muskelruptur, Tendopathie (manchmal verkompliziert durch eine Sehnenruptur)
Sehr selten: Lupus-ähnliches Syndrom
Nicht bekannt: nekrotisierende autoimmune Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Sehr selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
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 Hennig® beobachtet, ähnlich wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern. Werte über dem 10-Fachen des oberen Normwertes traten bei 0,4 % der mit Atorvastatin Hennig® behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren, die mit Atorvastatin behandelt wurden, hatten ein Nebenwirkungsprofil, das im Allgemeinen demjenigen von Patienten unter Placebo entsprach. Die häufigsten Nebenwirkungen, die unabhängig von der Kausalitätsbeurteilung in beiden Gruppen beobachtet wurden, waren Infektionen. In einer 3jährigen Studie zur Bewertung von Gesamtreifung und -entwicklung und des Tanner-Stadiums sowie Messung von Größe und Gewicht wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf Wachstum und Geschlechtsreife festgestellt. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil bei Kindern und Jugendlichen entsprach weitgehend dem bekannten Sicherheitsprofil von Atorvastatin bei erwachsenen Patienten.
Die Datenbank zur klinischen Sicherheit enthält auch Daten von 520 pädiatrischen Patienten, die Atorvastatin erhielten. Davon waren 7 Patienten jünger als 6 Jahre, 121 Patienten im Alter zwischen 6 und 9 Jahren, und 392 Patienten waren zwischen 10 und 17 Jahre alt. Basierend auf den verfügbaren Daten ähneln Frequenz,

Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern denen Erwachsener.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:
- Störung der Sexualfunktion
- Depressionen
- in Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4)
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker ≥ 5,6 mmol/L, BMI > 30 kg/m^2, erhöhte Triglyceridwerte, bestehende Hypertonie).

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

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine spezielle Behandlung bei Überdosierung mit Atorvastatin Hennig® 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: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoA-Reduktase- Hemmer
ATC-Code: C10AA05

Atorvastatin ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbestimmend die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym-A zu Mevalonat, dem Vorläufer von Sterolen einschließlich des Cholesterins. In der Leber werden Triglyceride 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 werden.

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 Triglyceriden (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 ± 28 (3,89 mmol/l ± 0,7) auf durchschnittlich 78,9 mg/dl ± 30 (2,04 mmol/l ± 0,8), in der Pravastatin-Gruppe von 150 mg/dl ± 26 (3,89 mmol/l ± 0,7) auf 110 mg/dl ± 26 (2,85 mmol/l ± 0,7) (p < 0,0001). Atorvastatin führte darüber hinaus auch zu einer signifikanten Abnahme des durchschnittlichen Gesamtcholesterins um 34,1 % (Pravastatin: −18,4 %, p < 0,0001), der durchschnittlichen 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 ≤ 251 mg/dl (6,5 mmol/l). Alle Patienten hatten mindestens drei der vorab definierten kardiovaskulären Risikofaktoren: männliches Geschlecht, Alter ≥ 55 Jahre, Rauchen, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit bei einem Verwandten ersten Grades, Quotient Gesamtcholesterinkonzentration: HDL-C > 6, periphere Gefäßkrankheit, Linksherzhypertrophie, zerebrovaskuläre Ereignisse in der Anamnese, spezifische EKG-Veränderungen, Proteinurie/Albuminurie. Nicht bei allen eingeschlossenen Patienten konnte von einem hohen Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis ausgegangen werden.

Die Patienten erhielten eine antihypertensive Therapie (entweder auf der Basis von Amlodipin oder Atenolol) und entweder 10 mg Atorvastatin täglich (n = 5 168) oder Placebo (n = 5 137).

Siehe Tabelle 3

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 ≤ 160 mg/dl (4,14 mmol/l) und TG "600 mg/dl (6,78 mmol/l). Alle Patienten hatten mindestens einen der folgenden Risikofaktoren: Hypertonie, Rauchen, Retinopathie, Mikroalbuminurie oder Makroalbuminurie.

Über einen medianen Zeitraum von 3,9 Jahren erhielten diese Patienten entweder 10 mg Atorvastatin pro Tag (n = 1 428) oder Placebo (n = 1 410).

Siehe Tabelle 4

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 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

Tabelle 3: Die absolute und relative Risikoreduktion durch Atorvastatin ist in der folgenden Tabelle aufgeführt.

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

[1] Berechnet auf Basis der Rohdaten (medianer Beobachtungszeitraum: 3,3 Jahre)

Tabelle 4: Die absolute und relative Risikoreduktion durch Atorvastatin ist in der folgenden Tabelle aufgeführt.

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

[1] Berechnet auf Basis der Rohdaten (medianer Beobachtungszeitraum: 3,9 Jahre)

(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 und Jugendliche

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 ≥ 4 mmol/l wurde eine achtwöchige offene Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Sicherheit und Verträglichkeit von Atorvastatin durchgeführt. Insgesamt wurden 39 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren eingeschlossen. In der Kohorte A waren 15 Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahre und dem Tanner-Stadium 1, und in der Kohorte B waren 24 Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahre und dem Tanner-Stadium ≥ 2.

In der Kohorte A betrug die Initialdosis von Atorvastatin 5 mg täglich als Kautablette und in der Kohorte B 10 mg täglich als Filmtablette. Wenn ein Teilnehmer nach vier Wochen den LDL-C-Zielwert von < 3,35 mmol/l nicht erreicht hatte und Atorvastatin gut vertragen wurde, konnte die 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.

Tabelle 5: Lipidsenkende Wirkung von Atorvastatin bei männlichen und weiblichen Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (mmol/l)

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

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

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

Der mittlere (+/– SD) Baseline-LDL-C-Wert lag bei 6,12 (1,26) mmol/l, d. h. ca. 233 (48) mg/dl. Tabelle 5 oben enthält die endgültigen Ergebnisse.

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

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 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 26-wöchigen Doppelblindphase lagen bei 3,38 mmol/l (Bereich: 1,81 bis 6,26 mmol/l) in der Atorvastatingruppe und 5,91 mmol/l (Bereich: 3,93 bis 9,96 mmol/l) unter 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 Bioverfüg-

barkeit von Atorvastatin beträgt annähernd 12 %, und die systemisch verfügbare Hemmaktivität der HMG-CoA-Reduktase beträgt ca. 30 %. Die geringe systemische Verfügbarkeit wird der präsystemischen Clearance in der gastrointestinalen Mukosa und/oder einem First-Pass-Metabolismus in der Leber zugeschrieben.

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

Biotransformation
Atorvastatin wird 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.

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.

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

Spezielle Patientengruppen
Ältere Patienten: 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 und Jugendliche: In einer offenen Studie über acht Wochen wurden pädiatrische Patienten (Alter: 6 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 Kovariante 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.

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

Eingeschränkte Leberfunktion: 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 Rhabdomyolyserisiko 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 $AUC_{0-24\,h}$ 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
Mikrokristalline Cellulose
Natriumcarbonat
Maltose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat [pflanzlich]

Filmüberzug
Hypromellose (E464)
Hyprolose
Triethylcitrat (E 1505)
Polysorbat 80
Titandioxid (E171)

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 Hennig® ist erhältlich in Packungsgrößen zu 10, 28, 30, 50, 90, 100 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG
Liebigstr. 1-2
65439 Flörsheim am Main
Deutschland
Telefon: 06145-508 0
Telefax: 06145-508 140
E-Mail: info@hennig-am.de
Internet: www.hennig-am.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Atorvastatin Hennig® 10 mg: 80410.00.00
Atorvastatin Hennig® 20 mg: 80411.00.00
Atorvastatin Hennig® 40 mg: 80412.00.00
Atorvastatin Hennig® 80 mg: 80413.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. September 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Januar 2016

10. STAND DER INFORMATION

08/2024

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHTIG/ APOTHEKENPFLICHTIG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt