

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKEN, ART DER
ANWENDUNG DER ARZNEIMITTEL, DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

Mitgliedsstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung
Österreich	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	10 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Österreich	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	20 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Österreich	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	40 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Österreich	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	80 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Belgien	Pfizer S.A.	Lipitor	10 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Belgien	Pfizer S.A.	Lipitor	20 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Belgien	Pfizer S.A.	Lipitor	40 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Belgien	Pfizer S.A.	Lipitor	80 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Dänemark	Pfizer ApS	Zarator	10 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Dänemark	Pfizer ApS	Zarator	20 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Dänemark	Pfizer ApS	Zarator	40 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Dänemark	Pfizer ApS	Zarator	80 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Finland	Pfizer Oy	Lipitor	10 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Finland	Pfizer Oy	Lipitor	20 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Finland	Pfizer Oy	Lipitor	40 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Finland	Pfizer Oy	Lipitor	80 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Deutschland	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	10 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Deutschland	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	20 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Deutschland	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	40 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Deutschland	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	80 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Griechenland	Pfizer Hellas AE	Lipitor	10 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen

Mitgliedsstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung
Griechenland	Pfizer Hellas AE	Lipitor	20 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Griechenland	Pfizer Hellas AE	Lipitor	40 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Griechenland	Pfizer Hellas AE	Lipitor	80 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Italien	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	10 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Italien	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	20 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Italien	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	40 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Italien	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	80 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Luxembourg	Pfizer S.A.	Lipitor	10 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Luxembourg	Pfizer S.A.	Lipitor	20 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Luxembourg	Pfizer S.A.	Lipitor	40 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Luxembourg	Pfizer S.A.	Lipitor	80 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Niederlande	Pfizer bv	Lipitor	10 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Niederlande	Pfizer bv	Lipitor	20 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Niederlande	Pfizer bv	Lipitor	40 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Niederlande	Pfizer bv	Lipitor	80 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	10 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	20 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	40 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	80 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Spanien	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	10 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen
Spanien	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	20 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen

Mitgliedsstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung
Spanien	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	40 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Spanien	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	80 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Pfizer AB	Lipitor	10 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Pfizer AB	Lipitor	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Pfizer AB	Lipitor	40 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Pfizer AB	Lipitor	80 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL DURCH DIE EMEA

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON ATORVASTATIN

(Sortis und damit verbundene Bezeichnungen - siehe Anhang I)

Sortis und damit verbundene Bezeichnungen enthalten Atorvastatin, einen bekannten HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin), der in der EU seit 1996 im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und nach einzelstaatlichen Verfahren zugelassen ist. Die derzeit genehmigten Anwendungsgebiete für Atorvastatin sind:

- Anwendung zusätzlich zur Diät zur Senkung von erhöhtem Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B und Triglyceriden bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie einschließlich der familiären Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder der kombinierten (gemischten) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn die Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung zeigen.
- Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Behandlungen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Behandlungsmöglichkeiten nicht zur Verfügung stehen.

Hintergrundinformationen zur Typ-II-Änderung im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung

Im ursprünglichen Dossier zur Typ-II-Änderung, das im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung vorgelegt wurde, beanspruchte der Antragsteller das folgende Anwendungsgebiet:

“Prävention von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren (z. B. Typ-2-Diabetiker mit einem Risikofaktor und hypertensive Patienten mit drei Risikofaktoren) und normalen oder erhöhten Cholesterinspiegeln, jedoch ohne klinisch manifeste koronare Herzkrankheit (KHK)”.

Dieser Wortlaut basierte auf den Ergebnissen von zwei randomisierten kontrollierten Studien mit Atorvastatin 10 mg zur Primärprävention von kardiovaskulären Krankheiten (KVK). Die ASCOT-LLA-Studie wurde an 10.000 Patienten (im Alter von 40-79 Jahren) mit normalen bis leicht erhöhten Cholesterinspiegeln, keinem früheren MI und keiner früheren Behandlung wegen Angina pectoris, jedoch mit Hypertonie und mindestens drei weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren durchgeführt, um die Wirkung von Atorvastatin auf die Häufigkeit von tödlichen und nicht tödlichen kardiovaskulären Erkrankungen zu untersuchen. In der gesamten Studienkohorte verringerte Atorvastatin signifikant die Häufigkeit von koronaren und kardiovaskulären Ereignissen, Schlaganfällen und Revaskularisationseingriffen. In den geschlechtsspezifischen Untergruppenanalysen allerdings (81 % Männer, 19 % Frauen) war zwar bei Männern eine günstige Wirkung von Atorvastatin zu beobachten, die jedoch bei Frauen nicht belegt werden konnte, und die Gesamtmortalität sowie die kardiovaskuläre Mortalität waren bei den weiblichen Patienten zahlenmäßig höher (nicht signifikant). Die CARDS-Studie wurde an 2838 Patienten (im Alter von 40-75 Jahren) mit normal bis leicht erhöhten Cholesterinspiegeln, Typ-2-Diabetes und einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor, jedoch ohne klinisch manifeste KHK durchgeführt. Atorvastatin verringerte in dieser Studie signifikant die Häufigkeit schwerer kardiovaskulärer Ereignisse, die Häufigkeit tödlicher, nicht tödlicher AMI und stummer Myokardinfarkte sowie die Häufigkeit von Schlaganfällen.

Im endgültigen Beurteilungsbericht (1. November 2005) schlug der Referenzmitgliedstaat die folgende Indikation vor, mit der der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen einverstanden war:

“Prävention von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem zusätzlichen Risikofaktor, mit normalen bis leicht erhöhtem Cholesterinspiegel und ohne klinisch manifeste koronare Herzkrankheit”.

Damit wurde die Indikation auf die in die CARDS-Studie einbezogene Population beschränkt, und die Ergebnisse der ASCOT-LLA-Studie aufgrund der fehlenden nachgewiesenen Wirksamkeit in der Untergruppe der Frauen lediglich im Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) aufgeführt.

Am Ende des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung bestand eine Unstimmigkeit zwischen Mitgliedstaaten bezüglich des Wortlauts der vorgeschlagenen Indikation, der die Daten der ASCOT-LLA- und der CARDS-Studien angemessen berücksichtigt und im Endeffekt die Behandlung bei Nichtdiabetikern ausschließt, und am 1. Dezember 2005 wurde von Spanien ein offizielles Schiedsverfahren beim CHMP beantragt. Auf der Plenarsitzung im Dezember verabschiedete der CHMP eine Liste von Fragen, die sich auf folgende Punkte konzentrierte:

1. Wie könnte die fehlende signifikante Wirkung von Atorvastatin auf den zusammengesetzten primären Endpunkt und mehrere sekundäre Endpunkte in der Untergruppe der Frauen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) angemessen berücksichtigt werden?
2. Sollte die Zielpopulation der ASCOT-LLA-Studie aus der vorgeschlagenen Indikation ausgeschlossen und somit die Behandlung von Nichtdiabetikern mit hohem kardiovaskulären Risiko ausgeschlossen werden?
3. Ist die kardioprotektive Wirkung von Atorvastatin größer, wenn es in Kombination mit (einer) bestimmten antihypertensiven Therapie(n) angewendet wird, und sollte dies in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) berücksichtigt werden?
4. Inwieweit ist die beanspruchte therapeutische Indikation auf andere Atorvastatin-Dosen als die in der CARDS- und der ASCOT-LLA-Studie geprüfte Dosis anwendbar?
5. Übersicht über die genehmigten Anwendungsgebiete für Atorvastatin auf der Basis der ASCOT-LLA- und der CARDS-Studie in der gesamten Europäischen Union.

Beurteilung der klinischen Wirksamkeit

Der wichtigste Punkt, der vom CHMP erörtert wurde, bestand in den Ergebnissen der ASCOT-LLA-Studie, insbesondere der fehlende nachgewiesene Nutzen und die ungünstigen Mortalitätstrends in der Untergruppe der Frauen sowie zweitens die Auswirkung der beobachteten Wechselwirkung zwischen dem Antihypertonicum Amlodipin und Atorvastatin auf die wichtigsten Studienendpunkte für bestimmte Untergruppen. Atorvastatin verringerte zwar in der gesamte Studienkohorte signifikant die Häufigkeit von koronaren und kardiovaskulären Ereignissen, Schlaganfällen und Revaskularisationseingriffen, doch in der Untergruppe der Frauen konnte keine vorteilhafte Wirkung belegt werden, und die Gesamtmortalität sowie die kardiovaskuläre Mortalität waren bei weiblichen Patienten zahlenmäßig (nicht signifikant) höher. Um die Ergebnisse der ASCOT-LLA-Studie in einen größeren Zusammenhang zu stellen und die Sicherheit und den Nutzen von Atorvastatin bei der Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen unabhängig vom Geschlecht zu untermauern, hat der Antragsteller Folgendes vorgelegt: i) eine kurzgefasste Übersicht zu geschlechtsspezifischen Daten aus klinischen Studien mit anderen Statinen, ii) den gegenwärtigen Standpunkt wissenschaftlicher Fachgesellschaften zur empfohlenen Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten bei Frauen, iii) die wichtigsten, nach dem Geschlecht aufgeschlüsselten Ergebnisse aus ASCOT-LLA und CARDS mit besonderem Augenmerk auf Ähnlichkeiten zwischen den Studien, und iv) Verweise auf die derzeitigen Leitlinien der Zulassungsbehörden sowie wissenschaftlichen Einschränkungen bei der Interpretation der Ergebnisse aus Untergruppenanalysen.

Der Antragsteller argumentierte, dass die Ergebnisse für Frauen in der ASCOT-LLA-Studie auf der Basis von Untergruppenanalysen wahrscheinlich zufällige Befunde und als wissenschaftlich nicht robust genug anzusehen seien, um als Grundlage für zulassungsrechtliche Maßnahmen zu dienen. Darüber hinaus brachte der Antragsteller ausreichende und objektive Gründe gegen eine Einschränkung zum Ausschluss von Frauen aus der vorgeschlagenen Indikation vor, die sich auf die aktuellen Erkenntnisse über die günstigen Wirkungen der Statinbehandlung insgesamt und auch bei Frauen, einschließlich Studienergebnisse, Leitlinien und internationale Empfehlungen, stützten.

Die Hauptbedenken betreffen das "Risiko von kardiovaskulären Krankheiten". Der altersadjustierte absolute Nutzen der Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen ist bei Frauen

offensichtlich geringer als bei Männern, da Frauen gleichen Alters ein niedrigeres Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten haben. Um dieselbe absolute Wirksamkeit von Atorvastatin bei beiden Geschlechtern zu erzielen, müssen deshalb Frauen behandelt werden, die dasselbe absolute Risiko wie Männer haben, d. h. Frauen mit weiteren Risikofaktoren wie etwa höheres Alter, Menopause usw. Der Arzt sollte berücksichtigen, dass die Entscheidung für die Behandlung von Frauen nicht nur auf klinischen Therapieleitlinien basieren sollte, sondern auch auf der Bestimmung des absoluten kardiovaskulären Risikos unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Rauchen, Blutdruck, Cholesterin usw. (z. B. unter Verwendung von Score und Framingham). Deshalb räumt der CHMP ein, dass ein Ausschluss von Frauen aus der Indikation bedeuten würde, dass man einer großen Untergruppe der Population eine Behandlung mit Atorvastatin vorenthalten würde, auch wenn diese Behandlung aufgrund des kardiovaskulären Risikos dieser Untergruppe angezeigt wäre, und der CHMP ist der Ansicht, dass die obigen Befunde in der Untergruppe der Frauen in der ASCOT-LLA-Studie im Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) aufgeführt werden sollten.

Bezüglich der beobachteten Wechselwirkung zwischen Atorvastatin und Amlodipin deutet das ausgewertete Datenmaterial darauf hin, dass diese Interaktion, wenn überhaupt, von fraglicher klinischer Bedeutung ist und keine zulassungsrechtlichen Vorgaben bezüglich der Verordnung des Arzneimittels rechtfertigt. Dennoch hielt es der CHMP für wichtig, dieses Ergebnis zu berücksichtigen und eine Zusammenfassung der Ergebnisse der ASCOT-LLA-Studie in den Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) aufzunehmen.

Ein weiterer Punkt war die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf andere Stärken von Atorvastatin. Der CHMP sieht keinen Grund für die Annahme, dass höhere Dosen eine geringere Wirkung als die 10-mg-Dosis im genehmigten Anwendungsgebiet haben könnten, ungeachtet der individuell angestrebten Cholesterinwerte und des potenziell unterschiedlichen Sicherheitsprofils höherer Dosierungen. Der angemessene Platz für Dosisempfehlungen ist der Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC), nicht der Abschnitt 4.1, und es wurden entsprechende Dosierungsempfehlungen hinzugefügt.

Intensiv diskutiert wurde schließlich der Wortlaut der Indikation, der den Ergebnissen der bewerteten Studien am besten gerecht wird. Obwohl der CHMP mit der Forderung des Antragstellers, Frauen und Nichtdiabetiker nicht aus der Indikation auszuschließen, übereinstimmt, hält der Ausschuss das beantragte Anwendungsgebiet, das den Patientenpopulationen der ASCOT-LLA- und der CARDS-Studie entspricht, für zu breit. Denn sehr viele der Patienten hatten ein niedriges Risiko, vor allem die Frauen in ASCOT-LLA. Die Studienergebnisse zeigen, dass bei einigen in die Studien einbezogenen Untergruppen mit niedrigem Risiko, die große Populationen repräsentieren, eine Behandlung auf der Basis des derzeitigen Erkenntnisstands wahrscheinlich nicht gerechtfertigt ist und die Genehmigung einer solchen Indikation dazu führen würde, dass zahlreiche Patienten behandelt würden, die von einer lipidsenkenden Therapie nicht profitieren. Daher bevorzugt der CHMP eine Beschränkung der Indikation auf Patienten mit hohem Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis, sodass der Verordner gezwungen ist, eine individuelle Risikoabschätzung vorzunehmen, anstatt nach einem allgemeinen Algorithmus über eine Behandlung zu entscheiden.

Angesichts der vorstehenden Ausführungen kommt der CHMP zu dem Schluss, dass für Atorvastatin die Indikation *“Prävention von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit ermitteltem hohem Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis zusätzlich zur Behebung anderer Risikofaktoren”* den verfügbaren Daten angemessen gerecht wird.

Schlussfolgerungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

In seiner Sitzung am 20.-23. März 2006 prüfte der CHMP die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten zur Wirksamkeit und kam zu dem Schluss, dass nachgewiesen worden war, dass Atorvastatin zusätzlich zur Behebung anderer Risikofaktoren in der Prävention von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit ermitteltem hohem Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis wirksam ist.

Der CHMP empfahl die Erteilung der Typ-II-Änderung zur Erweiterung der Indikation.

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

In Erwägung folgender Gründe:

- Der CHMP befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 6 Absatz 12 der Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 für Atorvastatin (Sortis und damit verbundene Bezeichnungen – siehe Anhang I);
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat den vom CHMP vorgeschlagenen Text in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) aufgenommen:
 - Es wird vorgeschlagen, das folgende Anwendungsgebiet in Abschnitt 4.1 hinzuzufügen:
Prävention von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit ermitteltem hohem Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis (siehe Abschnitt 5.1) zusätzlich zur Behebung anderer Risikofaktoren.
 - Die Dosierung in Abschnitt 4.2 wurde wie folgt geändert:
In den Primärpräventionsstudien betrug die Dosis 10 mg/Tag. Es können höhere Dosen erforderlich sein, um die in den aktuellen Leitlinien empfohlenen (LDL-)Cholesterinwerte zu erreichen.
- o Abschnitt 5.1 wurde unter Einbeziehung der Ergebnisse der ASCOT-LLA- und der CARDS-Studie wie folgt aktualisiert:

Prävention von kardiovaskulären Krankheiten

Die Wirkung von Atorvastatin auf die tödliche und nicht tödliche koronare Herzkrankheit wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, der Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), untersucht. Die Patienten litten an Bluthochdruck, waren 40-79 Jahre alt, hatten noch keinen Myokardinfarkt erlitten und waren noch nicht gegen Angina pectoris behandelt worden und hatten Gesamtcholesterinspiegel $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Alle Patienten wiesen mindestens drei der im Voraus festgelegten kardiovaskulären Risikofaktoren auf: männliches Geschlecht, Alter ≥ 55 Jahre, Rauchen, Diabetes, frühere KHK bei einem Verwandten ersten Grades, Gesamtcholesterin:HDL-C > 6 , periphere arterielle Verschlusskrankheit, linksventrikuläre Hypertrophie, früheres zerebrovaskuläres Ereignis, typische EKG-Anomalie, Proteinurie/Albuminurie. Nicht alle in die Studie aufgenommenen Patienten hatten ein hohes Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis. Die Patienten wurden mit einer antihypertensiven Therapie (entweder Amlodipin oder eine Therapie auf der Basis von Atenolol) und entweder Atorvastatin 10 mg täglich (n=5168) oder Placebo (n=5137) behandelt.

Atorvastatin bewirkte die folgende absolute und relative Risikoreduktion:

Ereignis	Relative Risiko-reduktion n (%)	Anz. der Ereignisse (Sortis vs. Placebo)	Absolute Risiko-reduktion¹ (%)	p-Wert
Tödliche KHK plus nicht tödlicher MI	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Alle kardiovaskulären Ereignisse und Revaskularisationseingriffe	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
	29 %	178 vs. 247	1,4 %	0,0006
Alle koronaren Ereignisse				

¹Auf der Basis von Unterschieden in den rohen Ereignisraten über eine mediane Beobachtungszeit von 3,3 Jahren.

KHK = koronare Herzkrankheit; MI = Myokardinfarkt.

Die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität wurden nicht signifikant verringert (185 vs. 212 Ereignisse, $p=0,17$, und 74 vs. 82 Ereignissen, $p=0,51$). In den geschlechtsspezifischen Untergruppenanalysen (81 % Männer, 19 % Frauen) war zwar bei Männern eine günstige Wirkung von Atorvastatin zu beobachten, die jedoch bei Frauen nicht belegt werden konnte, was möglicherweise auf die niedrige Ereignisrate in der Untergruppe der Frauen zurückzuführen war. Die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität waren zahlenmäßig bei den weiblichen Patienten höher (38 vs. 30 bzw. 17 vs. 12), doch dies war statistisch nicht signifikant. Es bestand eine signifikante Behandlungsinteraktion durch die antihypertensive Basistherapie. Der primäre Endpunkt (tödliche KHK plus nicht tödlicher MI) wurde bei Patienten, die mit Amlodipin behandelt wurden, durch Atorvastatin signifikant verringert (HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), nicht jedoch bei Patienten, die mit Atenolol behandelt wurden (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Die Wirkung von Atorvastatin auf die Häufigkeit tödlicher oder nicht tödlicher kardiovaskulärer Krankheiten wurde ebenfalls in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multizenterstudie, der Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), bei Patienten mit Typ-2-Diabetes im Alter von 40-75 Jahren ohne frühere kardiovaskuläre Erkrankung und mit einem LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) und TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl) untersucht. Alle Patienten wiesen mindestens einen der folgenden Risikofaktoren auf: Hypertonie, Rauchen, Retinopathie, Mikroalbuminurie oder Makroalbuminurie. Die Patienten wurden über eine mediane Beobachtungszeit von 3,9 Jahren mit Atorvastatin 10 mg täglich ($n=1428$) oder Placebo ($n=1410$) behandelt.

Atorvastatin bewirkte die folgende absolute und relative Risikoreduktion:

Ereignis	Relative Risiko-reduktion (%)	Anz. der Ereignisse (Sortis vs. Placebo)	Absolute Risiko-reduktion ¹ (%)	p-Wert
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (tödlicher und nicht tödlicher AMI, stummer MI, akuter KHK-Tod, instabile Angina pectoris, CABG, PTCA, Revaskularisation, Schlaganfall)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,0010
MI (tödlicher und nicht tödlicher AMI, stummer MI)	42 %	38 vs 64	1,9 %	0,0070
Schlaganfälle (tödlich und nichttödlich)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

¹ Auf der Basis von Unterschieden in den rohen Ereignisraten über eine mediane Beobachtungszeit von 3,9 Jahren.

AMI = akuter Myokardinfarkt; CABG = aortokoronare Bypassoperation; KHK = koronare Herzkrankheit;

MI = Myokardinfarkt; PTCA = perkutane transluminale Koronarangioplastie.

Es gab keine Hinweise auf einen Unterschied in der Behandlungswirkung je nach Geschlecht, Alter oder Ausgangswert des LDL-Cholesterins des Patienten. Ein günstiger Trend war hinsichtlich der Mortalitätsrate zu beobachten (82 Todesfälle in der Placebogruppe vs. 61 Todesfälle in der Atorvastatin-Gruppe, $p=0,0592$).

Es war eine relative Reduktion des Mortalitätsrisikos von 27 % (82 Todesfälle in der Placebogruppe, verglichen mit 61 Todesfällen in der Atorvastatin-Gruppe) mit grenzwertiger statistischer Signifikanz zu beobachten ($p=0,0592$).

- Es wurden keine ungünstigen Sicherheitsdaten bezüglich der Erweiterung des Anwendungsgebietes festgestellt.

- Der CHMP bewertete deshalb das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die oben genannte Erweiterung der Indikation als günstig.

hat der CHMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Atorvastatin (Sortis und damit verbundene Bezeichnungen – siehe Anhang I), deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Annex III enthalten sind, empfohlen.

ANHANG III
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG
UND PACKUNGSBEILAGE

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]> *[For referral procedures]*
{HANDELSNAME} 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 10 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Hemicalcium (1,5 H₂O)).

Sonstige Bestandteile:

Jede {HANDELSNAME} 10 mg-Filmtablette enthält 32,80 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, elliptische Filmtabletten mit der Prägung „10“ auf der einen und „PD 155“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

Die Anwendung von {HANDELSNAME} ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Patienten mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (Gemischtes) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.

{HANDELSNAME} ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Patienten 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 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

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

Die Dosierung sollte individuell entsprechend des Ausgangs-LDL-Cholesterinwertes, 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.

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

Bei Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit oder mit erhöhtem Risiko für ischämische Ereignisse liegt das Behandlungsziel für LDL-C bei Werten $< 3 \text{ mmol/l}$ (entsprechend $< 115 \text{ mg/dl}$) und für das Gesamtcholesterin bei Werten $< 5 \text{ mmol/l}$ (entsprechend $< 190 \text{ mg/dl}$).

(Adaptiert nach: „Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention” in Atherosclerosis 140 (1998) 199-270).

Primäre Hypercholesterinämie und Kombinierte (Gemischte) Hyperlipidämie

In der überwiegenden Anzahl sprechen die Patienten auf 1-mal täglich {HANDELSNAME} 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 {HANDELSNAME} 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 werden, oder einmal täglich 40 mg Atorvastatin mit einem gallensäurebindenden Ionenaustauscherharz kombiniert werden.

Homozygote Familiäre Hypercholesterinämie

In einer Studie an 64 Patienten lag für 46 Patienten ein nachgewiesener LDL-Rezeptorstatus vor. Bei diesen 46 Patienten betrug die durchschnittliche Senkung des LDL-Cholesterins im Serum ca. 21 %. Atorvastatin wurde in Dosen bis zu 80 mg pro Tag verabreicht.

Für Patienten mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie beträgt die Dosierung 10 bis 80 mg pro Tag. Atorvastatin sollte 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-Cholesterinspiegel entsprechend den aktuellen Leitlinien zu erreichen, kann eine höhere Dosierung notwendig sein.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Nierenerkrankung beeinflusst weder die Atorvastatin-Plasmakonzentration noch die Wirkungen von {HANDELSNAME} auf die Lipide. Eine Dosisanpassung ist deshalb nicht erforderlich.

Anwendung bei älteren Patienten

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

Anwendung bei Kindern

Eine Anwendung bei Kindern sollte nur durch einen Spezialisten erfolgen.

Therapieerfahrungen bei Kindern liegen nur bei einer kleinen Anzahl von Kindern (4 bis 17 Jahre) mit schwerer Dyslipidämie, wie z. B. Homozygote Familiäre Hypercholesterinämie, vor. Die empfohlene Anfangsdosis für diese Patientengruppe liegt bei 10 mg Atorvastatin pro Tag. Die Dosierung kann in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten auf die Therapie und ihrer Verträglichkeit bis 80 mg pro Tag gesteigert werden. Sicherheitsdaten hinsichtlich der kindlichen Entwicklung wurden nicht erhoben.

4.3 Gegenanzeigen

{HANDELSNAME} ist kontraindiziert bei Patienten

- mit Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil des Arzneimittels
- mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, dauerhafter Erhöhung der Serum-Transaminasen auf mehr als das 3 fache des oberen Normwertes
- mit Myopathie
- in der Schwangerschaft
- während der Stillzeit
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Verhütungsmethoden anwenden

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 3fache des oberen Normwertes fort dauert, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie mit {HANDELSNAME} (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren und / oder bei denen bereits eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist, sollte {HANDELSNAME} mit Vorsicht angewendet werden.

Einfluss auf die Skelettmuskulatur

Wie andere HMG-CoA-Reduktasehemmer 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 Creatinkinase(CK)-Spiegel (> 10fache des oberen Normwertes), Myoglobinämie 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. Messungen der Creatinkinase-Aktivität sollten 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.

In solchen Situationen ist eine sorgfältige Nutzen-Schaden-Abwägung erforderlich und es sollte eine engmaschige Überwachung erfolgen.

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

Creatinkinase-Bestimmung

Creatinkinase (CK) sollte nicht nach schweren körperlichen Anstrengungen oder bei Vorliegen von anderen möglichen Ursachen eines CK-Anstieges gemessen werden, da dies die Interpretation der Messwerte erschwert. Falls die CK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich erhöht sind (um mehr als das 5fache 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 (> 5fache 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 ($\leq$ 5fache des oberen Normwertes).
- Wenn die Symptome abgeklungen sind 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 (> 10fache des oberen Normwertes) oder falls eine Rhabdomyolyse diagnostiziert oder vermutet wird.

Die Gefahr einer Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn Atorvastatin zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln verabreicht wird, wie z. B.: Ciclosporin, Erythromycin, Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Niacin, Gemfibrozil und anderen Fibraten oder HIV-Protease-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8).

Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Risiko, eine Myopathie zu entwickeln, ist für HMG-CoA-Reduktasehemmer bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin, Fibraten, Makrolidantibiotika einschließlich Erythromycin, Antimykotika vom Azol-Typ oder Nikotinsäurederivaten (Niacin) erhöht, wobei in seltenen Fällen eine Rhabdomyolyse mit Nierenversagen als Folge einer Myoglobininurie aufgetreten ist. Deshalb sollte der Nutzen und das Risiko einer gleichzeitigen Behandlung sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hemmstoffe des Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4

Atorvastatin wird durch das Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von {HANDELSNAME} mit Hemmstoffen des Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4 (z. B. Ciclosporin, Makrolid-Antibiotika einschließlich Erythromycin und Clarithromycin, Nefazodon, Antimykotika vom Azol-Typ einschließlich Itraconazol und HIV-Protease-Inhibitoren) können Interaktionen auftreten. Die gleichzeitige Gabe kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von

Atorvastatin führen. Atorvastatin sollte daher in einer Kombination mit derartigen Arzneistoffen nur mit besonderer Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hemmstoffe des P-Glycoproteins

Atorvastatin und einige seiner Metaboliten sind Substrate des P-Glycoproteins. Inhibitoren des P-Glycoproteins (z. B. Ciclosporin) können die Bioverfügbarkeit von Atorvastatin erhöhen.

Erythromycin, Clarithromycin

Die gleichzeitige Einnahme von Atorvastatin (10 mg 1-mal täglich) und Erythromycin (500 mg 4-mal täglich) oder Atorvastatin (10 mg 1-mal täglich) und Clarithromycin (500 mg 2-mal täglich), bekannten Inhibitoren des Cytochrom P 450 Isoenzyms 3A4, führte zu erhöhten Atorvastatin-Plasmaspiegeln. Clarithromycin erhöhte die C_{max} und die AUC von Atorvastatin um 56 % bzw. 80 %.

Itraconazol

Bei gleichzeitiger Gabe von 40 mg Atorvastatin und 200 mg Itraconazol täglich erhöhte sich die AUC von Atorvastatin um das 3 fache.

Protease-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin und Protease-Inhibitoren, bekannten Inhibitoren des Cytochrom P 450 Isoenzyms 3A4, war verbunden mit erhöhten Atorvastatin-Plasmakonzentrationen.

Grapefruitsaft

Dieser enthält einen oder mehrere Inhaltsstoffe, die CYP 3A4 hemmen, und kann daher die Plasmaspiegel von Arzneimitteln erhöhen, die durch CYP 3A4 metabolisiert werden. Durch ein Glas mit 240 ml Grapefruitsaft erhöhte sich die AUC von Atorvastatin um 37 % und die AUC des aktiven Orthohydroxy-Metaboliten reduzierte sich um 20,4 %. Durch große Mengen Grapefruitsaft (mehr als 1,2 Liter täglich über 5 Tage) erhöhte sich jedoch die AUC von Atorvastatin um das 2,5 fache und die AUC der aktiven HMG-CoA-Reduktasehemmer (Atorvastatin und seine Metaboliten) um das 1,3 fache. Die gleichzeitige Einnahme von Atorvastatin zusammen mit großen Mengen Grapefruitsaft wird daher nicht empfohlen.

Induktoren des Cytochrom P 450 Isoenzyms 3A4

Die Auswirkungen von Induktoren des Cytochrom P 450 Isoenzyms 3A4 (z. B. Rifampicin oder Phenytoin) auf {HANDELSNAME} sind nicht bekannt. Mögliche Interaktionen mit anderen Substraten dieses Isozyms sind unbekannt, sollten jedoch bei anderen Arzneimitteln mit einer engen therapeutischen Breite, wie z. B. Antiarrhythmika der Klasse III inkl. Amiodaron, in Betracht gezogen werden.

Andere Begleitbehandlungen

Gemfibrozil / Fibrate

Bei gleichzeitiger Gabe von Fibraten kann das Risiko für das Auftreten einer durch Atorvastatin ausgelösten Myopathie erhöht sein. Nach Ergebnissen aus In-vitro-Studien hemmt Gemfibrozil die Atorvastatin-Glucuronidierung. Dies kann möglicherweise zu erhöhten Plasmaspiegeln von Atorvastatin führen (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin

Bei gleichzeitiger, mehrmaliger Einnahme von 10 mg Atorvastatin und Digoxin blieben die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Digoxin unverändert. Nach Einnahme von 80 mg Atorvastatin täglich und Digoxin erhöhten sich jedoch die Digoxin-Konzentrationen um etwa 20 %. Diese

Interaktion kann möglicherweise durch eine Hemmung des Membran-Transportproteins P-Glycoprotein erklärt werden. Patienten, die gleichzeitig Digoxin einnehmen, sollten deshalb entsprechend überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Einnahme von {HANDELSNAME} zusammen mit oralen Kontrazeptiva führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Norethisteron und Ethinyl-Estradiol. Dieser Konzentrationsanstieg sollte bei der Wahl der Stärke des oralen Verhütungsmittels berücksichtigt werden.

Colestipol

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

Antacida

Die gleichzeitige Einnahme von {HANDELSNAME} zusammen mit einer Antacida-Suspension mit Magnesium- und Aluminiumhydroxid führte zu einer Senkung der Plasmaspiegel von Atorvastatin und seiner aktiven Metaboliten um ca. 35 %. Die LDL-Cholesterinsenkung war jedoch unverändert.

Warfarin

Die gleichzeitige Einnahme von {HANDELSNAME} und Warfarin führte zu einer geringen Abnahme der Prothrombin-Zeit während der ersten Behandlungstage, wobei die Prothrombin-Zeit nach 15 Tagen Anwendung von {HANDELSNAME} wieder Normalwerte erreichte. Dennoch sollten Patienten, die Warfarin erhalten, sorgfältig überwacht werden, wenn {HANDELSNAME} zusätzlich in deren Behandlung aufgenommen wird.

Phenazon

Die Anwendung multipler Dosen von {HANDELSNAME} zusammen mit Phenazon zeigte geringe oder keine Auswirkungen auf die Phenazon-Ausscheidung.

Cimetidin

In einer Interaktionsstudie mit Cimetidin und {HANDELSNAME} wurden keine Wechselwirkungen beobachtet.

Amlodipin

Bei gleichzeitiger Gabe von 80 mg Atorvastatin und 10 mg Amlodipin blieb die Pharmakokinetik von Atorvastatin im Steady State unverändert.

Andere

In klinischen Studien, bei denen {HANDELSNAME} zusammen mit Antihypertensiva oder hypoglykämischen Wirkstoffen gegeben wurde, konnten keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen beobachtet werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

{HANDELSNAME} ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden. Die Sicherheit von Atorvastatin in der Schwangerschaft und Stillzeit ist bisher nicht belegt.

Tierversuche geben Hinweise, dass HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren die Entwicklung des Embryos oder des Feten beeinflussen können. Atorvastatin beeinträchtigte die postnatale Lebensfähigkeit und das Wachstum von jungen Ratten, wenn die Substanz den Muttertieren in Dosierungen oberhalb von 20 mg / kg / Tag verabreicht wurde (entspricht der klinisch systemischen Exposition).

Bei Ratten wurden in der Muttermilch ähnliche Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten wie im Plasma gemessen. Ob die Substanz oder ihre Metaboliten in die menschliche Muttermilch übertreten, ist unbekannt.

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

{HANDELSNAME} hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten zu erwartenden Nebenwirkungen sind hauptsächlich gastrointestinaler Art. Sie schließen Verstopfung, Blähungen, Dyspepsie und Bauchschmerzen ein und gehen üblicherweise bei Fortführung der Behandlung zurück.

Weniger als 2 % der Patienten wurden aufgrund von Nebenwirkungen, die {HANDELSNAME} zugeordnet wurden, aus klinischen Studien ausgeschlossen.

Auf der Basis von klinischen Studien sowie umfangreichen Erfahrungen im täglichen Einsatz ergibt sich das nachfolgende Verträglichkeitsprofil von {HANDELSNAME}.

Die Häufigkeitsangaben entsprechen folgenden geschätzten Inzidenzen:

Häufig: ($\geq 1 / 100 < 1 / 10$); Gelegentlich: ($\geq 1 / 1.000 < 1 / 100$); Selten: ($\geq 1 / 10.000 < 1 / 1.000$) und Sehr selten: ($\leq 1 / 10.000$).

Gastrointestinale Beschwerden

Häufig: Verstopfung, Blähungen, Dyspepsie, Übelkeit, Durchfall.
Gelegentlich: Anorexie, Erbrechen.

Störungen des Blut- und Lymphsystems

Gelegentlich: Thrombopenie.

Störungen des Immunsystems

Häufig: Allergische Reaktionen.
Sehr selten: Anaphylaktische Reaktionen.

Endokrine Störungen

Gelegentlich: Alopezie, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Pankreatitis.

Psychische Störungen

Häufig: Schlaflosigkeit.
Gelegentlich: Amnesie.

Störungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Benommenheit, Parästhesien, Hypästhesien.
Gelegentlich: Periphere Neuropathie.

Funktionsstörungen der Leber und der Galle

Selten: Hepatitis, cholestatischer Ikterus.

Funktionsstörungen der Haut und Hautanhangsgebilde

Häufig: Hautausschlag, Pruritus.

Gelegentlich: Urtikaria.

Sehr selten: Angioneurotisches Ödem, bullöses Exanthem (einschl. Erythema Multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse).

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Funktionsstörungen des Bewegungsapparates

Häufig: Myalgie, Arthralgie.

Gelegentlich: Myopathie.

Selten: Myositis, Rhabdomyolyse.

Funktionsstörungen der Fortpflanzungsorgane

Gelegentlich: Impotenz.

Allgemeine Funktionsstörungen

Häufig: Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, Rückenschmerzen, periphere Ödeme.

Gelegentlich: Unwohlsein, Gewichtszunahme.

Laboruntersuchungen

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

Erhöhte Creatinkinase(CK)-Konzentrationen im Serum, die über dem 3fachen des oberen Normwertes lagen, wurden in klinischen Studien bei 2,5 % der Patienten unter Behandlung mit {HANDELSNAME} beobachtet, ähnlich wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern. Werte über dem 10fachen des oberen Normwertes traten bei 0,4 % der mit {HANDELSNAME} behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Eine spezielle Behandlung bei Überdosierung mit {HANDELSNAME} 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

Atorvastatin gehört zur Stoffgruppe der 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 Plasma-Cholesterin 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-Wirkungsstudie 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, nichtfamiliären Formen der Hypercholesterinämie sowie Gemischter Hyperlipidämie einschließlich Patienten mit nicht Insulin-abhängigem Diabetes mellitus zu.

Die Senkung des Gesamt-Cholesterins, LDL-Cholesterins und Apolipoproteins B zeigte nachweislich eine Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse und kardiovaskulärer Todesfälle. Mortalitäts- und Morbiditätsstudien mit Atorvastatin sind noch nicht abgeschlossen.

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 Koronar-Angiografie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit verglichen. Die Ultraschalluntersuchung wurde in dieser randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Multicenterstudie 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 Triglycerid-Spiegel 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 = NS). 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.

Akutes Koronarsyndrom

In der MIRACL-Studie wurde 80 mg Atorvastatin bei 3.086 Patienten ({HANDELSNAME} n = 1.538; Plazebo 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: Plazebo: 22,2 %; Atorvastatin: 22,4 %).

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

Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen

In der ASCOT-LLA-Studie („Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm“), einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten 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 = 5168) oder Plazebo (n = 5137).

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

Ereignis	Relative Risiko-reduktion (%)	Anzahl Ereignisse (Atorvastatin vs. Plazebo)	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)

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, plazebokontrollierten Multicenterstudie, 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 ($n = 1428$) oder Plazebo ($n = 1410$).

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

Ereignis	Relative Risiko-reduktion (%)	Anzahl Ereignisse (Atorvastatin vs. Plazebo)	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).

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 Plazebo-Gruppe vs. 61 Todesfälle in der Atorvastatin-Gruppe; $p = 0,0592$).

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 l. Atorvastatin wird zu mindestens 98 % an Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus

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

Ausscheidung

Atorvastatin wird nach hepatischer und / oder extrahepatischer Umwandlung hauptsächlich über die Galle eliminiert. Jedoch scheint der Wirkstoff 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 biologisch aktiven Metaboliten zur Hemmaktivität 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: Pharmakokinetische Daten bei Kindern liegen nicht vor.
- 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 16fach und AUC annähernd 11fach) bei Patienten mit einer chronischen, durch Alkohol bedingten Lebererkrankung (Child-Pugh B).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Atorvastatin war bei Ratten nicht kanzerogen. Die getestete maximale Dosis war um das 63fache höher als die Höchstdosis beim Menschen (80 mg / Tag), bezogen auf mg / kg Körpergewicht, und um das 8- bis 16fache höher, bezogen auf den AUC(0 - 24)-Wert, dem die Bestimmung der gesamten Hemmungsaktivität zugrunde lag. In einer 2-Jahresstudie an Mäusen stieg die Inzidenz von

hepatozellulären Adenomen bei männlichen Versuchstieren und von hepatozellulärem Karzinom bei weiblichen Versuchstieren in der Gruppe, die mit maximaler Dosis behandelt wurde, an, und die maximale Dosis war um das 250fache höher als die Höchstdosis beim Menschen, bezogen auf mg / kg Körpergewicht. Die systemische Exposition war um das 6- bis 11fache höher, bezogen auf AUC(0 - 24). Atorvastatin wies kein mutagenes oder clastogenes Potenzial in vier In-vitro-Tests mit oder ohne metabolischer Aktivierung sowie in einem In-vivo-Testsystem auf. In Tierversuchen hatte Atorvastatin in Dosen bis zu 175 bzw. 225 mg / kg / Tag keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher und weiblicher Tiere und war nicht teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumcarbonat
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Polysorbat 80
Hyprolose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Hypromellose
Macrogol 8000
Titandioxid (E 171)
Talkum
Simeticon
Stearat-Emulgatoren
Sorbinsäure (Ph.Eur.)
Candelillawachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 Filmtabletten.
Klinikpackungen mit 200 (10 x 20) und 500 Filmtabletten.

Die Durchdrückpackungen bestehen aus einer Tiefziehfolie aus Polyamid / Aluminiumfolie / Polyvinylchlorid mit einer Rückseite aus heißsiegellackbeschichtetem Papier / Polyester / Aluminiumfolie / Vinyl oder heißsiegellackbeschichteter Aluminiumfolie / Vinyl.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

8. ZULASSUNGSNUMMER

<[ist national auszufüllen]>

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21. November 1996 / 31. Oktober 2001

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]> *[For referral procedures]*
{HANDELSNAME} 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 20 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Hemicalcium (1,5 H₂O)).

Sonstige Bestandteile:

Jede {HANDELSNAME} 20 mg-Filmtablette enthält 65,61 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, elliptische Filmtabletten mit der Prägung „20“ auf der einen und „PD 156“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

Die Anwendung von {HANDELSNAME} ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Patienten mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (Gemischtes) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.

{HANDELSNAME} ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Patienten 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 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

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

Die Dosierung sollte individuell entsprechend des Ausgangs-LDL-Cholesterinwertes, 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.

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

Bei Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit oder mit erhöhtem Risiko für ischämische Ereignisse liegt das Behandlungsziel für LDL-C bei Werten $< 3 \text{ mmol/l}$ (entsprechend $< 115 \text{ mg/dl}$) und für das Gesamtcholesterin bei Werten $< 5 \text{ mmol/l}$ (entsprechend $< 190 \text{ mg/dl}$).

(Adaptiert nach: „Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention” in Atherosclerosis 140 (1998) 199-270).

Primäre Hypercholesterinämie und Kombinierte (Gemischte) Hyperlipidämie

In der überwiegenden Anzahl sprechen die Patienten auf 1-mal täglich {HANDELSNAME} 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 {HANDELSNAME} 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 werden, oder einmal täglich 40 mg Atorvastatin mit einem gallensäurebindenden Ionenaustauscherharz kombiniert werden.

Homozygote Familiäre Hypercholesterinämie

In einer Studie an 64 Patienten lag für 46 Patienten ein nachgewiesener LDL-Rezeptorstatus vor. Bei diesen 46 Patienten betrug die durchschnittliche Senkung des LDL-Cholesterins im Serum ca. 21 %. Atorvastatin wurde in Dosen bis zu 80 mg pro Tag verabreicht.

Für Patienten mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie beträgt die Dosierung 10 bis 80 mg pro Tag. Atorvastatin sollte 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-Cholesterinspiegel entsprechend den aktuellen Leitlinien zu erreichen, kann eine höhere Dosierung notwendig sein.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Nierenerkrankung beeinflusst weder die Atorvastatin-Plasmakonzentration noch die Wirkungen von {HANDELSNAME} auf die Lipide. Eine Dosisanpassung ist deshalb nicht erforderlich.

Anwendung bei älteren Patienten

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

Anwendung bei Kindern

Eine Anwendung bei Kindern sollte nur durch einen Spezialisten erfolgen.

Therapieerfahrungen bei Kindern liegen nur bei einer kleinen Anzahl von Kindern (4 bis 17 Jahre) mit schwerer Dyslipidämie, wie z. B. Homozygote Familiäre Hypercholesterinämie, vor. Die empfohlene Anfangsdosis für diese Patientengruppe liegt bei 10 mg Atorvastatin pro Tag. Die Dosierung kann in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten auf die Therapie und ihrer Verträglichkeit bis 80 mg pro Tag gesteigert werden. Sicherheitsdaten hinsichtlich der kindlichen Entwicklung wurden nicht erhoben.

4.3 Gegenanzeigen

{HANDELSNAME} ist kontraindiziert bei Patienten

- mit Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil des Arzneimittels
- mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, dauerhafter Erhöhung der Serum-Transaminasen auf mehr als das 3 fache des oberen Normwertes
- mit Myopathie
- in der Schwangerschaft
- während der Stillzeit
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Verhütungsmethoden anwenden

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 3fache des oberen Normwertes fort dauert, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie mit {HANDELSNAME} (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren und / oder bei denen bereits eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist, sollte {HANDELSNAME} mit Vorsicht angewendet werden.

Einfluss auf die Skelettmuskulatur

Wie andere HMG-CoA-Reduktasehemmer 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 Creatinkinase(CK)-Spiegel (> 10fache des oberen Normwertes), Myoglobinämie und Myoglobinurie mit möglichem Nierenversagen charakterisiert ist.

Untersuchung vor Behandlungsbeginn

Atorvastatin sollte mit Vorsicht bei Patienten verschrieben werden, bei denen prädisponierende Faktoren für das Auftreten von Rhabdomyolysen vorliegen. Messungen der Creatinkinase-Aktivität sollten 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.

In solchen Situationen ist eine sorgfältige Nutzen-Schaden-Abwägung erforderlich und es sollte eine engmaschige Überwachung erfolgen.

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

Creatinkinase-Bestimmung

Creatinkinase (CK) sollte nicht nach schweren körperlichen Anstrengungen oder bei Vorliegen von anderen möglichen Ursachen eines CK-Anstieges gemessen werden, da dies die Interpretation der Messwerte erschwert. Falls die CK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich erhöht sind (um mehr als das 5fache 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 (> 5fache 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 ($\leq$ 5fache des oberen Normwertes).
- Wenn die Symptome abgeklungen sind 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 (> 10fache des oberen Normwertes) oder falls eine Rhabdomyolyse diagnostiziert oder vermutet wird.

Die Gefahr einer Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn Atorvastatin zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln verabreicht wird, wie z. B.: Ciclosporin, Erythromycin, Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Niacin, Gemfibrozil und anderen Fibraten oder HIV-Protease-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8).

Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Risiko, eine Myopathie zu entwickeln, ist für HMG-CoA-Reduktasehemmer bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin, Fibraten, Makrolidantibiotika einschließlich Erythromycin, Antimykotika vom Azol-Typ oder Nikotinsäurederivaten (Niacin) erhöht, wobei in seltenen Fällen eine Rhabdomyolyse mit Nierenversagen als Folge einer Myoglobulinurie aufgetreten ist. Deshalb sollte der Nutzen und das Risiko einer gleichzeitigen Behandlung sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hemmstoffe des Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4

Atorvastatin wird durch das Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von {HANDELSNAME} mit Hemmstoffen des Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4 (z. B. Ciclosporin, Makrolid-Antibiotika einschließlich Erythromycin und Clarithromycin, Nefazodon, Antimykotika vom Azol-Typ einschließlich Itraconazol und HIV-Protease-Inhibitoren) können Interaktionen auftreten. Die gleichzeitige Gabe kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von

Atorvastatin führen. Atorvastatin sollte daher in einer Kombination mit derartigen Arzneistoffen nur mit besonderer Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hemmstoffe des P-Glycoproteins

Atorvastatin und einige seiner Metaboliten sind Substrate des P-Glycoproteins. Inhibitoren des P-Glycoproteins (z. B. Ciclosporin) können die Bioverfügbarkeit von Atorvastatin erhöhen.

Erythromycin, Clarithromycin

Die gleichzeitige Einnahme von Atorvastatin (10 mg 1-mal täglich) und Erythromycin (500 mg 4-mal täglich) oder Atorvastatin (10 mg 1-mal täglich) und Clarithromycin (500 mg 2-mal täglich), bekannten Inhibitoren des Cytochrom P 450 Isoenzyms 3A4, führte zu erhöhten Atorvastatin-Plasmaspiegeln. Clarithromycin erhöhte die C_{max} und die AUC von Atorvastatin um 56 % bzw. 80 %.

Itraconazol

Bei gleichzeitiger Gabe von 40 mg Atorvastatin und 200 mg Itraconazol täglich erhöhte sich die AUC von Atorvastatin um das 3 fache.

Protease-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin und Protease-Inhibitoren, bekannten Inhibitoren des Cytochrom P 450 Isoenzyms 3A4, war verbunden mit erhöhten Atorvastatin-Plasmakonzentrationen.

Grapefruitsaft

Dieser enthält einen oder mehrere Inhaltsstoffe, die CYP 3A4 hemmen, und kann daher die Plasmaspiegel von Arzneimitteln erhöhen, die durch CYP 3A4 metabolisiert werden. Durch ein Glas mit 240 ml Grapefruitsaft erhöhte sich die AUC von Atorvastatin um 37 % und die AUC des aktiven Orthohydroxy-Metaboliten reduzierte sich um 20,4 %. Durch große Mengen Grapefruitsaft (mehr als 1,2 Liter täglich über 5 Tage) erhöhte sich jedoch die AUC von Atorvastatin um das 2,5 fache und die AUC der aktiven HMG-CoA-Reduktasehemmer (Atorvastatin und seine Metaboliten) um das 1,3 fache. Die gleichzeitige Einnahme von Atorvastatin zusammen mit großen Mengen Grapefruitsaft wird daher nicht empfohlen.

Induktoren des Cytochrom P 450 Isoenzyms 3A4

Die Auswirkungen von Induktoren des Cytochrom P 450 Isoenzyms 3A4 (z. B. Rifampicin oder Phenytoin) auf {HANDELSNAME} sind nicht bekannt. Mögliche Interaktionen mit anderen Substraten dieses Isozyms sind unbekannt, sollten jedoch bei anderen Arzneimitteln mit einer engen therapeutischen Breite, wie z. B. Antiarrhythmika der Klasse III inkl. Amiodaron, in Betracht gezogen werden.

Andere Begleitbehandlungen

Gemfibrozil / Fibrate

Bei gleichzeitiger Gabe von Fibraten kann das Risiko für das Auftreten einer durch Atorvastatin ausgelösten Myopathie erhöht sein. Nach Ergebnissen aus In-vitro-Studien hemmt Gemfibrozil die Atorvastatin-Glucuronidierung. Dies kann möglicherweise zu erhöhten Plasmaspiegeln von Atorvastatin führen (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin

Bei gleichzeitiger, mehrmaliger Einnahme von 10 mg Atorvastatin und Digoxin blieben die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Digoxin unverändert. Nach Einnahme von 80 mg Atorvastatin täglich und Digoxin erhöhten sich jedoch die Digoxin-Konzentrationen um etwa 20 %. Diese

Interaktion kann möglicherweise durch eine Hemmung des Membran-Transportproteins P-Glycoprotein erklärt werden. Patienten, die gleichzeitig Digoxin einnehmen, sollten deshalb entsprechend überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Einnahme von {HANDELSNAME} zusammen mit oralen Kontrazeptiva führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Norethisteron und Ethinyl-Estradiol. Dieser Konzentrationsanstieg sollte bei der Wahl der Stärke des oralen Verhütungsmittels berücksichtigt werden.

Colestipol

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

Antacida

Die gleichzeitige Einnahme von {HANDELSNAME} zusammen mit einer Antacida-Suspension mit Magnesium- und Aluminiumhydroxid führte zu einer Senkung der Plasmaspiegel von Atorvastatin und seiner aktiven Metaboliten um ca. 35 %. Die LDL-Cholesterinsenkung war jedoch unverändert.

Warfarin

Die gleichzeitige Einnahme von {HANDELSNAME} und Warfarin führte zu einer geringen Abnahme der Prothrombin-Zeit während der ersten Behandlungstage, wobei die Prothrombin-Zeit nach 15 Tagen Anwendung von {HANDELSNAME} wieder Normalwerte erreichte. Dennoch sollten Patienten, die Warfarin erhalten, sorgfältig überwacht werden, wenn {HANDELSNAME} zusätzlich in deren Behandlung aufgenommen wird.

Phenazon

Die Anwendung multipler Dosen von {HANDELSNAME} zusammen mit Phenazon zeigte geringe oder keine Auswirkungen auf die Phenazon-Ausscheidung.

Cimetidin

In einer Interaktionsstudie mit Cimetidin und {HANDELSNAME} wurden keine Wechselwirkungen beobachtet.

Amlodipin

Bei gleichzeitiger Gabe von 80 mg Atorvastatin und 10 mg Amlodipin blieb die Pharmakokinetik von Atorvastatin im Steady State unverändert.

Andere

In klinischen Studien, bei denen {HANDELSNAME} zusammen mit Antihypertensiva oder hypoglykämischen Wirkstoffen gegeben wurde, konnten keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen beobachtet werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

{HANDELSNAME} ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden. Die Sicherheit von Atorvastatin in der Schwangerschaft und Stillzeit ist bisher nicht belegt.

Tierversuche geben Hinweise, dass HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren die Entwicklung des Embryos oder des Feten beeinflussen können. Atorvastatin beeinträchtigte die postnatale Lebensfähigkeit und das Wachstum von jungen Ratten, wenn die Substanz den Muttertieren in Dosierungen oberhalb von 20 mg / kg / Tag verabreicht wurde (entspricht der klinisch systemischen Exposition).

Bei Ratten wurden in der Muttermilch ähnliche Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten wie im Plasma gemessen. Ob die Substanz oder ihre Metaboliten in die menschliche Muttermilch übertreten, ist unbekannt.

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

{HANDELSNAME} hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten zu erwartenden Nebenwirkungen sind hauptsächlich gastrointestinaler Art. Sie schließen Verstopfung, Blähungen, Dyspepsie und Bauchschmerzen ein und gehen üblicherweise bei Fortführung der Behandlung zurück.

Weniger als 2 % der Patienten wurden aufgrund von Nebenwirkungen, die {HANDELSNAME} zugeordnet wurden, aus klinischen Studien ausgeschlossen.

Auf der Basis von klinischen Studien sowie umfangreichen Erfahrungen im täglichen Einsatz ergibt sich das nachfolgende Verträglichkeitsprofil von {HANDELSNAME}.

Die Häufigkeitsangaben entsprechen folgenden geschätzten Inzidenzen:

Häufig: ($\geq 1 / 100 < 1 / 10$); Gelegentlich: ($\geq 1 / 1.000 < 1 / 100$); Selten: ($\geq 1 / 10.000 < 1 / 1.000$) und Sehr selten: ($\leq 1 / 10.000$).

Gastrointestinale Beschwerden

Häufig: Verstopfung, Blähungen, Dyspepsie, Übelkeit, Durchfall.
Gelegentlich: Anorexie, Erbrechen.

Störungen des Blut- und Lymphsystems

Gelegentlich: Thrombopenie.

Störungen des Immunsystems

Häufig: Allergische Reaktionen.
Sehr selten: Anaphylaktische Reaktionen.

Endokrine Störungen

Gelegentlich: Alopezie, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Pankreatitis.

Psychische Störungen

Häufig: Schlaflosigkeit.
Gelegentlich: Amnesie.

Störungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Benommenheit, Parästhesien, Hypästhesien.
Gelegentlich: Periphere Neuropathie.

Funktionsstörungen der Leber und der Galle

Selten: Hepatitis, cholestatischer Ikterus.

Funktionsstörungen der Haut und Hautanhangsgebilde

Häufig: Hautausschlag, Pruritus.

Gelegentlich: Urtikaria.

Sehr selten: Angioneurotisches Ödem, bullöses Exanthem (einschl. Erythema Multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse).

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Funktionsstörungen des Bewegungsapparates

Häufig: Myalgie, Arthralgie.

Gelegentlich: Myopathie.

Selten: Myositis, Rhabdomyolyse.

Funktionsstörungen der Fortpflanzungsorgane

Gelegentlich: Impotenz.

Allgemeine Funktionsstörungen

Häufig: Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, Rückenschmerzen, periphere Ödeme.

Gelegentlich: Unwohlsein, Gewichtszunahme.

Laboruntersuchungen

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

Erhöhte Creatinkinase(CK)-Konzentrationen im Serum, die über dem 3fachen des oberen Normwertes lagen, wurden in klinischen Studien bei 2,5 % der Patienten unter Behandlung mit {HANDELSNAME} beobachtet, ähnlich wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern. Werte über dem 10fachen des oberen Normwertes traten bei 0,4 % der mit {HANDELSNAME} behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Eine spezielle Behandlung bei Überdosierung mit {HANDELSNAME} 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

Atorvastatin gehört zur Stoffgruppe der 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 Plasma-Cholesterin 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-Wirkungsstudie 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, nichtfamiliären Formen der Hypercholesterinämie sowie Gemischter Hyperlipidämie einschließlich Patienten mit nicht Insulin-abhängigem Diabetes mellitus zu.

Die Senkung des Gesamt-Cholesterins, LDL-Cholesterins und Apolipoproteins B zeigte nachweislich eine Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse und kardiovaskulärer Todesfälle. Mortalitäts- und Morbiditätsstudien mit Atorvastatin sind noch nicht abgeschlossen.

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 Koronar-Angiografie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit verglichen. Die Ultraschalluntersuchung wurde in dieser randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Multicenterstudie 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 Triglycerid-Spiegel 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 = NS). 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.

Akutes Koronarsyndrom

In der MIRACL-Studie wurde 80 mg Atorvastatin bei 3.086 Patienten ({HANDELSNAME} n = 1.538; Plazebo 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: Plazebo: 22,2 %; Atorvastatin: 22,4 %).

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

Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen

In der ASCOT-LLA-Studie („Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm“), einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten 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 = 5168) oder Plazebo (n = 5137).

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

Ereignis	Relative Risiko-reduktion (%)	Anzahl Ereignisse (Atorvastatin vs. Plazebo)	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)

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, plazebokontrollierten Multicenterstudie, 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 ($n = 1428$) oder Plazebo ($n = 1410$).

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

Ereignis	Relative Risiko-reduktion (%)	Anzahl Ereignisse (Atorvastatin vs. Plazebo)	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).

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 Plazebo-Gruppe vs. 61 Todesfälle in der Atorvastatin-Gruppe; $p = 0,0592$).

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 l. Atorvastatin wird zu mindestens 98 % an Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus

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

Ausscheidung

Atorvastatin wird nach hepatischer und / oder extrahepatischer Umwandlung hauptsächlich über die Galle eliminiert. Jedoch scheint der Wirkstoff 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 biologisch aktiven Metaboliten zur Hemmaktivität 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: Pharmakokinetische Daten bei Kindern liegen nicht vor.
- 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 16fach und AUC annähernd 11fach) bei Patienten mit einer chronischen, durch Alkohol bedingten Lebererkrankung (Child-Pugh B).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Atorvastatin war bei Ratten nicht kanzerogen. Die getestete maximale Dosis war um das 63fache höher als die Höchstdosis beim Menschen (80 mg / Tag), bezogen auf mg / kg Körpergewicht, und um das 8- bis 16fache höher, bezogen auf den AUC(0 - 24)-Wert, dem die Bestimmung der gesamten Hemmungsaktivität zugrunde lag. In einer 2-Jahresstudie an Mäusen stieg die Inzidenz von

hepatozellulären Adenomen bei männlichen Versuchstieren und von hepatozellulärem Karzinom bei weiblichen Versuchstieren in der Gruppe, die mit maximaler Dosis behandelt wurde, an, und die maximale Dosis war um das 250fache höher als die Höchstdosis beim Menschen, bezogen auf mg / kg Körpergewicht. Die systemische Exposition war um das 6- bis 11fache höher, bezogen auf AUC(0 - 24). Atorvastatin wies kein mutagenes oder clastogenes Potenzial in vier In-vitro-Tests mit oder ohne metabolischer Aktivierung sowie in einem In-vivo-Testsystem auf. In Tierversuchen hatte Atorvastatin in Dosen bis zu 175 bzw. 225 mg / kg / Tag keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher und weiblicher Tiere und war nicht teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumcarbonat
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Polysorbat 80
Hyprolose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Hypromellose
Macrogol 8000
Titandioxid (E 171)
Talkum
Simeticon
Stearat-Emulgatoren
Sorbinsäure (Ph.Eur.)
Candelillawachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 Filmtabletten.
Klinikpackungen mit 200 (10 x 20) und 500 Filmtabletten.

Die Durchdrückpackungen bestehen aus einer Tiefziehfolie aus Polyamid / Aluminiumfolie / Polyvinylchlorid mit einer Rückseite aus heißsiegellackbeschichtetem Papier / Polyester / Aluminiumfolie / Vinyl oder heißsiegellackbeschichteter Aluminiumfolie / Vinyl.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

8. ZULASSUNGSNUMMER

<[ist national auszufüllen]>

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21. November 1996 / 31. Oktober 2001

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]> *[For referral procedures]*
{HANDELSNAME} 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 40 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Hemicalcium (1,5 H₂O)).

Sonstige Bestandteile:

Jede {HANDELSNAME} 40 mg-Filmtablette enthält 131,22 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, elliptische Filmtabletten mit der Prägung „40“ auf der einen und „PD 157“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

Die Anwendung von {HANDELSNAME} ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Patienten mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (Gemischtes) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.

{HANDELSNAME} ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Patienten 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 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

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

Die Dosierung sollte individuell entsprechend des Ausgangs-LDL-Cholesterinwertes, 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.

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

Bei Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit oder mit erhöhtem Risiko für ischämische Ereignisse liegt das Behandlungsziel für LDL-C bei Werten $< 3 \text{ mmol/l}$ (entsprechend $< 115 \text{ mg/dl}$) und für das Gesamtcholesterin bei Werten $< 5 \text{ mmol/l}$ (entsprechend $< 190 \text{ mg/dl}$).

(Adaptiert nach: „Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention” in Atherosclerosis 140 (1998) 199-270).

Primäre Hypercholesterinämie und Kombinierte (Gemischte) Hyperlipidämie

In der überwiegenden Anzahl sprechen die Patienten auf 1-mal täglich {HANDELSNAME} 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 {HANDELSNAME} 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 werden, oder einmal täglich 40 mg Atorvastatin mit einem gallensäurebindenden Ionenaustauscherharz kombiniert werden.

Homozygote Familiäre Hypercholesterinämie

In einer Studie an 64 Patienten lag für 46 Patienten ein nachgewiesener LDL-Rezeptorstatus vor. Bei diesen 46 Patienten betrug die durchschnittliche Senkung des LDL-Cholesterins im Serum ca. 21 %. Atorvastatin wurde in Dosen bis zu 80 mg pro Tag verabreicht.

Für Patienten mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie beträgt die Dosierung 10 bis 80 mg pro Tag. Atorvastatin sollte 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-Cholesterinspiegel entsprechend den aktuellen Leitlinien zu erreichen, kann eine höhere Dosierung notwendig sein.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Nierenerkrankung beeinflusst weder die Atorvastatin-Plasmakonzentration noch die Wirkungen von {HANDELSNAME} auf die Lipide. Eine Dosisanpassung ist deshalb nicht erforderlich.

Anwendung bei älteren Patienten

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

Anwendung bei Kindern

Eine Anwendung bei Kindern sollte nur durch einen Spezialisten erfolgen.

Therapieerfahrungen bei Kindern liegen nur bei einer kleinen Anzahl von Kindern (4 bis 17 Jahre) mit schwerer Dyslipidämie, wie z. B. Homozygote Familiäre Hypercholesterinämie, vor. Die empfohlene Anfangsdosis für diese Patientengruppe liegt bei 10 mg Atorvastatin pro Tag. Die Dosierung kann in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten auf die Therapie und ihrer Verträglichkeit bis 80 mg pro Tag gesteigert werden. Sicherheitsdaten hinsichtlich der kindlichen Entwicklung wurden nicht erhoben.

4.3 Gegenanzeigen

{HANDELSNAME} ist kontraindiziert bei Patienten

- mit Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil des Arzneimittels
- mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, dauerhafter Erhöhung der Serum-Transaminasen auf mehr als das 3 fache des oberen Normwertes
- mit Myopathie
- in der Schwangerschaft
- während der Stillzeit
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Verhütungsmethoden anwenden

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 3fache des oberen Normwertes fort dauert, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie mit {HANDELSNAME} (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren und / oder bei denen bereits eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist, sollte {HANDELSNAME} mit Vorsicht angewendet werden.

Einfluss auf die Skelettmuskulatur

Wie andere HMG-CoA-Reduktasehemmer 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 Creatinkinase(CK)-Spiegel (> 10fache des oberen Normwertes), Myoglobinämie 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. Messungen der Creatinkinase-Aktivität sollten 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.

In solchen Situationen ist eine sorgfältige Nutzen-Schaden-Abwägung erforderlich und es sollte eine engmaschige Überwachung erfolgen.

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

Creatinkinase-Bestimmung

Creatinkinase (CK) sollte nicht nach schweren körperlichen Anstrengungen oder bei Vorliegen von anderen möglichen Ursachen eines CK-Anstieges gemessen werden, da dies die Interpretation der Messwerte erschwert. Falls die CK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich erhöht sind (um mehr als das 5fache 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 (> 5fache 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 ($\leq$ 5fache des oberen Normwertes).
- Wenn die Symptome abgeklungen sind 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 (> 10fache des oberen Normwertes) oder falls eine Rhabdomyolyse diagnostiziert oder vermutet wird.

Die Gefahr einer Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn Atorvastatin zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln verabreicht wird, wie z. B.: Ciclosporin, Erythromycin, Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Niacin, Gemfibrozil und anderen Fibraten oder HIV-Protease-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8).

Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Risiko, eine Myopathie zu entwickeln, ist für HMG-CoA-Reduktasehemmer bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin, Fibraten, Makrolidantibiotika einschließlich Erythromycin, Antimykotika vom Azol-Typ oder Nikotinsäurederivaten (Niacin) erhöht, wobei in seltenen Fällen eine Rhabdomyolyse mit Nierenversagen als Folge einer Myoglobininurie aufgetreten ist. Deshalb sollte der Nutzen und das Risiko einer gleichzeitigen Behandlung sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hemmstoffe des Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4

Atorvastatin wird durch das Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von {HANDELSNAME} mit Hemmstoffen des Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4 (z. B. Ciclosporin, Makrolid-Antibiotika einschließlich Erythromycin und Clarithromycin, Nefazodon, Antimykotika vom Azol-Typ einschließlich Itraconazol und HIV-Protease-Inhibitoren) können Interaktionen auftreten. Die gleichzeitige Gabe kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von

Atorvastatin führen. Atorvastatin sollte daher in einer Kombination mit derartigen Arzneistoffen nur mit besonderer Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hemmstoffe des P-Glycoproteins

Atorvastatin und einige seiner Metaboliten sind Substrate des P-Glycoproteins. Inhibitoren des P-Glycoproteins (z. B. Ciclosporin) können die Bioverfügbarkeit von Atorvastatin erhöhen.

Erythromycin, Clarithromycin

Die gleichzeitige Einnahme von Atorvastatin (10 mg 1-mal täglich) und Erythromycin (500 mg 4-mal täglich) oder Atorvastatin (10 mg 1-mal täglich) und Clarithromycin (500 mg 2-mal täglich), bekannten Inhibitoren des Cytochrom P 450 Isoenzyms 3A4, führte zu erhöhten Atorvastatin-Plasmaspiegeln. Clarithromycin erhöhte die C_{max} und die AUC von Atorvastatin um 56 % bzw. 80 %.

Itraconazol

Bei gleichzeitiger Gabe von 40 mg Atorvastatin und 200 mg Itraconazol täglich erhöhte sich die AUC von Atorvastatin um das 3 fache.

Protease-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin und Protease-Inhibitoren, bekannten Inhibitoren des Cytochrom P 450 Isoenzyms 3A4, war verbunden mit erhöhten Atorvastatin-Plasmakonzentrationen.

Grapefruitsaft

Dieser enthält einen oder mehrere Inhaltsstoffe, die CYP 3A4 hemmen, und kann daher die Plasmaspiegel von Arzneimitteln erhöhen, die durch CYP 3A4 metabolisiert werden. Durch ein Glas mit 240 ml Grapefruitsaft erhöhte sich die AUC von Atorvastatin um 37 % und die AUC des aktiven Orthohydroxy-Metaboliten reduzierte sich um 20,4 %. Durch große Mengen Grapefruitsaft (mehr als 1,2 Liter täglich über 5 Tage) erhöhte sich jedoch die AUC von Atorvastatin um das 2,5 fache und die AUC der aktiven HMG-CoA-Reduktasehemmer (Atorvastatin und seine Metaboliten) um das 1,3 fache. Die gleichzeitige Einnahme von Atorvastatin zusammen mit großen Mengen Grapefruitsaft wird daher nicht empfohlen.

Induktoren des Cytochrom P 450 Isoenzyms 3A4

Die Auswirkungen von Induktoren des Cytochrom P 450 Isoenzyms 3A4 (z. B. Rifampicin oder Phenytoin) auf {HANDELSNAME} sind nicht bekannt. Mögliche Interaktionen mit anderen Substraten dieses Isozyms sind unbekannt, sollten jedoch bei anderen Arzneimitteln mit einer engen therapeutischen Breite, wie z. B. Antiarrhythmika der Klasse III inkl. Amiodaron, in Betracht gezogen werden.

Andere Begleitbehandlungen

Gemfibrozil / Fibrate

Bei gleichzeitiger Gabe von Fibraten kann das Risiko für das Auftreten einer durch Atorvastatin ausgelösten Myopathie erhöht sein. Nach Ergebnissen aus In-vitro-Studien hemmt Gemfibrozil die Atorvastatin-Glucuronidierung. Dies kann möglicherweise zu erhöhten Plasmaspiegeln von Atorvastatin führen (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin

Bei gleichzeitiger, mehrmaliger Einnahme von 10 mg Atorvastatin und Digoxin blieben die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Digoxin unverändert. Nach Einnahme von 80 mg Atorvastatin täglich und Digoxin erhöhten sich jedoch die Digoxin-Konzentrationen um etwa 20 %. Diese

Interaktion kann möglicherweise durch eine Hemmung des Membran-Transportproteins P-Glycoprotein erklärt werden. Patienten, die gleichzeitig Digoxin einnehmen, sollten deshalb entsprechend überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Einnahme von {HANDELSNAME} zusammen mit oralen Kontrazeptiva führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Norethisteron und Ethinyl-Estradiol. Dieser Konzentrationsanstieg sollte bei der Wahl der Stärke des oralen Verhütungsmittels berücksichtigt werden.

Colestipol

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

Antacida

Die gleichzeitige Einnahme von {HANDELSNAME} zusammen mit einer Antacida-Suspension mit Magnesium- und Aluminiumhydroxid führte zu einer Senkung der Plasmaspiegel von Atorvastatin und seiner aktiven Metaboliten um ca. 35 %. Die LDL-Cholesterinsenkung war jedoch unverändert.

Warfarin

Die gleichzeitige Einnahme von {HANDELSNAME} und Warfarin führte zu einer geringen Abnahme der Prothrombin-Zeit während der ersten Behandlungstage, wobei die Prothrombin-Zeit nach 15 Tagen Anwendung von {HANDELSNAME} wieder Normalwerte erreichte. Dennoch sollten Patienten, die Warfarin erhalten, sorgfältig überwacht werden, wenn {HANDELSNAME} zusätzlich in deren Behandlung aufgenommen wird.

Phenazon

Die Anwendung multipler Dosen von {HANDELSNAME} zusammen mit Phenazon zeigte geringe oder keine Auswirkungen auf die Phenazon-Ausscheidung.

Cimetidin

In einer Interaktionsstudie mit Cimetidin und {HANDELSNAME} wurden keine Wechselwirkungen beobachtet.

Amlodipin

Bei gleichzeitiger Gabe von 80 mg Atorvastatin und 10 mg Amlodipin blieb die Pharmakokinetik von Atorvastatin im Steady State unverändert.

Andere

In klinischen Studien, bei denen {HANDELSNAME} zusammen mit Antihypertensiva oder hypoglykämischen Wirkstoffen gegeben wurde, konnten keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen beobachtet werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

{HANDELSNAME} ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden. Die Sicherheit von Atorvastatin in der Schwangerschaft und Stillzeit ist bisher nicht belegt.

Tierversuche geben Hinweise, dass HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren die Entwicklung des Embryos oder des Feten beeinflussen können. Atorvastatin beeinträchtigte die postnatale Lebensfähigkeit und das Wachstum von jungen Ratten, wenn die Substanz den Muttertieren in Dosierungen oberhalb von 20 mg / kg / Tag verabreicht wurde (entspricht der klinisch systemischen Exposition).

Bei Ratten wurden in der Muttermilch ähnliche Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten wie im Plasma gemessen. Ob die Substanz oder ihre Metaboliten in die menschliche Muttermilch übertreten, ist unbekannt.

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

{HANDELSNAME} hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten zu erwartenden Nebenwirkungen sind hauptsächlich gastrointestinaler Art. Sie schließen Verstopfung, Blähungen, Dyspepsie und Bauchschmerzen ein und gehen üblicherweise bei Fortführung der Behandlung zurück.

Weniger als 2 % der Patienten wurden aufgrund von Nebenwirkungen, die {HANDELSNAME} zugeordnet wurden, aus klinischen Studien ausgeschlossen.

Auf der Basis von klinischen Studien sowie umfangreichen Erfahrungen im täglichen Einsatz ergibt sich das nachfolgende Verträglichkeitsprofil von {HANDELSNAME}.

Die Häufigkeitsangaben entsprechen folgenden geschätzten Inzidenzen:

Häufig: ($\geq 1 / 100 < 1 / 10$); Gelegentlich: ($\geq 1 / 1.000 < 1 / 100$); Selten: ($\geq 1 / 10.000 < 1 / 1.000$) und Sehr selten: ($\leq 1 / 10.000$).

Gastrointestinale Beschwerden

Häufig: Verstopfung, Blähungen, Dyspepsie, Übelkeit, Durchfall.
Gelegentlich: Anorexie, Erbrechen.

Störungen des Blut- und Lymphsystems

Gelegentlich: Thrombopenie.

Störungen des Immunsystems

Häufig: Allergische Reaktionen.
Sehr selten: Anaphylaktische Reaktionen.

Endokrine Störungen

Gelegentlich: Alopezie, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Pankreatitis.

Psychische Störungen

Häufig: Schlaflosigkeit.
Gelegentlich: Amnesie.

Störungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Benommenheit, Parästhesien, Hypästhesien.
Gelegentlich: Periphere Neuropathie.

Funktionsstörungen der Leber und der Galle

Selten: Hepatitis, cholestatischer Ikterus.

Funktionsstörungen der Haut und Hautanhangsgebilde

Häufig: Hautausschlag, Pruritus.

Gelegentlich: Urtikaria.

Sehr selten: Angioneurotisches Ödem, bullöses Exanthem (einschl. Erythema Multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse).

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Funktionsstörungen des Bewegungsapparates

Häufig: Myalgie, Arthralgie.

Gelegentlich: Myopathie.

Selten: Myositis, Rhabdomyolyse.

Funktionsstörungen der Fortpflanzungsorgane

Gelegentlich: Impotenz.

Allgemeine Funktionsstörungen

Häufig: Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, Rückenschmerzen, periphere Ödeme.

Gelegentlich: Unwohlsein, Gewichtszunahme.

Laboruntersuchungen

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

Erhöhte Creatinkinase(CK)-Konzentrationen im Serum, die über dem 3fachen des oberen Normwertes lagen, wurden in klinischen Studien bei 2,5 % der Patienten unter Behandlung mit {HANDELSNAME} beobachtet, ähnlich wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern. Werte über dem 10fachen des oberen Normwertes traten bei 0,4 % der mit {HANDELSNAME} behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Eine spezielle Behandlung bei Überdosierung mit {HANDELSNAME} 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

Atorvastatin gehört zur Stoffgruppe der 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 Plasma-Cholesterin 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-Wirkungsstudie 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, nichtfamiliären Formen der Hypercholesterinämie sowie Gemischter Hyperlipidämie einschließlich Patienten mit nicht Insulin-abhängigem Diabetes mellitus zu.

Die Senkung des Gesamt-Cholesterins, LDL-Cholesterins und Apolipoproteins B zeigte nachweislich eine Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse und kardiovaskulärer Todesfälle. Mortalitäts- und Morbiditätsstudien mit Atorvastatin sind noch nicht abgeschlossen.

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 Koronar-Angiografie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit verglichen. Die Ultraschalluntersuchung wurde in dieser randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Multicenterstudie 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 Triglycerid-Spiegel 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 = NS). 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.

Akutes Koronarsyndrom

In der MIRACL-Studie wurde 80 mg Atorvastatin bei 3.086 Patienten ({HANDELSNAME} n = 1.538; Plazebo 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: Plazebo: 22,2 %; Atorvastatin: 22,4 %).

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

Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen

In der ASCOT-LLA-Studie („Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm“), einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten 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 = 5168) oder Plazebo (n = 5137).

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

Ereignis	Relative Risiko-reduktion (%)	Anzahl Ereignisse (Atorvastatin vs. Plazebo)	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)

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, plazebokontrollierten Multicenterstudie, 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 ($n = 1428$) oder Plazebo ($n = 1410$).

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

Ereignis	Relative Risiko-reduktion (%)	Anzahl Ereignisse (Atorvastatin vs. Plazebo)	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).

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 Plazebo-Gruppe vs. 61 Todesfälle in der Atorvastatin-Gruppe; $p = 0,0592$).

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 l. Atorvastatin wird zu mindestens 98 % an Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus

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

Ausscheidung

Atorvastatin wird nach hepatischer und / oder extrahepatischer Umwandlung hauptsächlich über die Galle eliminiert. Jedoch scheint der Wirkstoff 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 biologisch aktiven Metaboliten zur Hemmaktivität 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: Pharmakokinetische Daten bei Kindern liegen nicht vor.
- 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 16fach und AUC annähernd 11fach) bei Patienten mit einer chronischen, durch Alkohol bedingten Lebererkrankung (Child-Pugh B).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Atorvastatin war bei Ratten nicht kanzerogen. Die getestete maximale Dosis war um das 63fache höher als die Höchstdosis beim Menschen (80 mg / Tag), bezogen auf mg / kg Körpergewicht, und um das 8- bis 16fache höher, bezogen auf den AUC(0 - 24)-Wert, dem die Bestimmung der gesamten Hemmungsaktivität zugrunde lag. In einer 2-Jahresstudie an Mäusen stieg die Inzidenz von

hepatozellulären Adenomen bei männlichen Versuchstieren und von hepatozellulärem Karzinom bei weiblichen Versuchstieren in der Gruppe, die mit maximaler Dosis behandelt wurde, an, und die maximale Dosis war um das 250fache höher als die Höchstdosis beim Menschen, bezogen auf mg / kg Körpergewicht. Die systemische Exposition war um das 6- bis 11fache höher, bezogen auf AUC(0 - 24). Atorvastatin wies kein mutagenes oder clastogenes Potenzial in vier In-vitro-Tests mit oder ohne metabolischer Aktivierung sowie in einem In-vivo-Testsystem auf. In Tierversuchen hatte Atorvastatin in Dosen bis zu 175 bzw. 225 mg / kg / Tag keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher und weiblicher Tiere und war nicht teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumcarbonat
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Polysorbat 80
Hyprolose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Hypromellose
Macrogol 8000
Titandioxid (E 171)
Talkum
Simeticon
Stearat-Emulgatoren
Sorbinsäure (Ph.Eur.)
Candelillawachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 Filmtabletten.
Klinikpackungen mit 200 (10 x 20) und 500 Filmtabletten.

Die Durchdrückpackungen bestehen aus einer Tiefziehfolie aus Polyamid / Aluminiumfolie / Polyvinylchlorid mit einer Rückseite aus heißsiegellackbeschichtetem Papier / Polyester / Aluminiumfolie / Vinyl oder heißsiegellackbeschichteter Aluminiumfolie / Vinyl.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

8. ZULASSUNGSNUMMER

<[ist national auszufüllen]>

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21. November 1996 / 31. Oktober 2001

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]> *[For referral procedures]*
{HANDELSNAME} 80 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 80 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Hemicalcium (1,5 H₂O)).

Sonstige Bestandteile:

Jede {HANDELSNAME} 80 mg-Filmtablette enthält 262,44 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, elliptische Filmtabletten mit der Prägung „80“ auf der einen und „PD 158“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

Die Anwendung von {HANDELSNAME} ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Patienten mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (Gemischtes) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.

{HANDELSNAME} ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Patienten 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 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

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

Die Dosierung sollte individuell entsprechend des Ausgangs-LDL-Cholesterinwertes, 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.

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

Bei Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit oder mit erhöhtem Risiko für ischämische Ereignisse liegt das Behandlungsziel für LDL-C bei Werten $< 3 \text{ mmol/l}$ (entsprechend $< 115 \text{ mg/dl}$) und für das Gesamtcholesterin bei Werten $< 5 \text{ mmol/l}$ (entsprechend $< 190 \text{ mg/dl}$).

(Adaptiert nach: „Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention” in Atherosclerosis 140 (1998) 199-270).

Primäre Hypercholesterinämie und Kombinierte (Gemischte) Hyperlipidämie

In der überwiegenden Anzahl sprechen die Patienten auf 1-mal täglich {HANDELSNAME} 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 {HANDELSNAME} 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 werden, oder einmal täglich 40 mg Atorvastatin mit einem gallensäurebindenden Ionenaustauscherharz kombiniert werden.

Homozygote Familiäre Hypercholesterinämie

In einer Studie an 64 Patienten lag für 46 Patienten ein nachgewiesener LDL-Rezeptorstatus vor. Bei diesen 46 Patienten betrug die durchschnittliche Senkung des LDL-Cholesterins im Serum ca. 21 %. Atorvastatin wurde in Dosen bis zu 80 mg pro Tag verabreicht.

Für Patienten mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie beträgt die Dosierung 10 bis 80 mg pro Tag. Atorvastatin sollte 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-Cholesterinspiegel entsprechend den aktuellen Leitlinien zu erreichen, kann eine höhere Dosierung notwendig sein.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Nierenerkrankung beeinflusst weder die Atorvastatin-Plasmakonzentration noch die Wirkungen von {HANDELSNAME} auf die Lipide. Eine Dosisanpassung ist deshalb nicht erforderlich.

Anwendung bei älteren Patienten

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

Anwendung bei Kindern

Eine Anwendung bei Kindern sollte nur durch einen Spezialisten erfolgen.

Therapieerfahrungen bei Kindern liegen nur bei einer kleinen Anzahl von Kindern (4 bis 17 Jahre) mit schwerer Dyslipidämie, wie z. B. Homozygote Familiäre Hypercholesterinämie, vor. Die empfohlene Anfangsdosis für diese Patientengruppe liegt bei 10 mg Atorvastatin pro Tag. Die Dosierung kann in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten auf die Therapie und ihrer Verträglichkeit bis 80 mg pro Tag gesteigert werden. Sicherheitsdaten hinsichtlich der kindlichen Entwicklung wurden nicht erhoben.

4.3 Gegenanzeigen

{HANDELSNAME} ist kontraindiziert bei Patienten

- mit Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil des Arzneimittels
- mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, dauerhafter Erhöhung der Serum-Transaminasen auf mehr als das 3 fache des oberen Normwertes
- mit Myopathie
- in der Schwangerschaft
- während der Stillzeit
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Verhütungsmethoden anwenden

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 3fache des oberen Normwertes fort dauert, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie mit {HANDELSNAME} (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren und / oder bei denen bereits eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist, sollte {HANDELSNAME} mit Vorsicht angewendet werden.

Einfluss auf die Skelettmuskulatur

Wie andere HMG-CoA-Reduktasehemmer 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 Creatinkinase(CK)-Spiegel (> 10fache des oberen Normwertes), Myoglobinämie 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. Messungen der Creatinkinase-Aktivität sollten 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.

In solchen Situationen ist eine sorgfältige Nutzen-Schaden-Abwägung erforderlich und es sollte eine engmaschige Überwachung erfolgen.

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

Creatinkinase-Bestimmung

Creatinkinase (CK) sollte nicht nach schweren körperlichen Anstrengungen oder bei Vorliegen von anderen möglichen Ursachen eines CK-Anstieges gemessen werden, da dies die Interpretation der Messwerte erschwert. Falls die CK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich erhöht sind (um mehr als das 5fache 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 (> 5fache 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 ($\leq$ 5fache des oberen Normwertes).
- Wenn die Symptome abgeklungen sind 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 (> 10fache des oberen Normwertes) oder falls eine Rhabdomyolyse diagnostiziert oder vermutet wird.

Die Gefahr einer Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn Atorvastatin zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln verabreicht wird, wie z. B.: Ciclosporin, Erythromycin, Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Niacin, Gemfibrozil und anderen Fibraten oder HIV-Protease-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8).

Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Risiko, eine Myopathie zu entwickeln, ist für HMG-CoA-Reduktasehemmer bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin, Fibraten, Makrolidantibiotika einschließlich Erythromycin, Antimykotika vom Azol-Typ oder Nikotinsäurederivaten (Niacin) erhöht, wobei in seltenen Fällen eine Rhabdomyolyse mit Nierenversagen als Folge einer Myoglobininurie aufgetreten ist. Deshalb sollte der Nutzen und das Risiko einer gleichzeitigen Behandlung sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hemmstoffe des Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4

Atorvastatin wird durch das Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von {HANDELSNAME} mit Hemmstoffen des Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4 (z. B. Ciclosporin, Makrolid-Antibiotika einschließlich Erythromycin und Clarithromycin, Nefazodon, Antimykotika vom Azol-Typ einschließlich Itraconazol und HIV-Protease-Inhibitoren) können Interaktionen auftreten. Die gleichzeitige Gabe kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von

Atorvastatin führen. Atorvastatin sollte daher in einer Kombination mit derartigen Arzneistoffen nur mit besonderer Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hemmstoffe des P-Glycoproteins

Atorvastatin und einige seiner Metaboliten sind Substrate des P-Glycoproteins. Inhibitoren des P-Glycoproteins (z. B. Ciclosporin) können die Bioverfügbarkeit von Atorvastatin erhöhen.

Erythromycin, Clarithromycin

Die gleichzeitige Einnahme von Atorvastatin (10 mg 1-mal täglich) und Erythromycin (500 mg 4-mal täglich) oder Atorvastatin (10 mg 1-mal täglich) und Clarithromycin (500 mg 2-mal täglich), bekannten Inhibitoren des Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4, führte zu erhöhten Atorvastatin-Plasmaspiegeln. Clarithromycin erhöhte die C_{max} und die AUC von Atorvastatin um 56 % bzw. 80 %.

Itraconazol

Bei gleichzeitiger Gabe von 40 mg Atorvastatin und 200 mg Itraconazol täglich erhöhte sich die AUC von Atorvastatin um das 3 fache.

Protease-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin und Protease-Inhibitoren, bekannten Inhibitoren des Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4, war verbunden mit erhöhten Atorvastatin-Plasmakonzentrationen.

Grapefruitsaft

Dieser enthält einen oder mehrere Inhaltsstoffe, die CYP 3A4 hemmen, und kann daher die Plasmaspiegel von Arzneimitteln erhöhen, die durch CYP 3A4 metabolisiert werden. Durch ein Glas mit 240 ml Grapefruitsaft erhöhte sich die AUC von Atorvastatin um 37 % und die AUC des aktiven Orthohydroxy-Metaboliten reduzierte sich um 20,4 %. Durch große Mengen Grapefruitsaft (mehr als 1,2 Liter täglich über 5 Tage) erhöhte sich jedoch die AUC von Atorvastatin um das 2,5 fache und die AUC der aktiven HMG-CoA-Reduktasehemmer (Atorvastatin und seine Metaboliten) um das 1,3 fache. Die gleichzeitige Einnahme von Atorvastatin zusammen mit großen Mengen Grapefruitsaft wird daher nicht empfohlen.

Induktoren des Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4

Die Auswirkungen von Induktoren des Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4 (z. B. Rifampicin oder Phenytoin) auf {HANDELSNAME} sind nicht bekannt. Mögliche Interaktionen mit anderen Substraten dieses Isozyms sind unbekannt, sollten jedoch bei anderen Arzneimitteln mit einer engen therapeutischen Breite, wie z. B. Antiarrhythmika der Klasse III inkl. Amiodaron, in Betracht gezogen werden.

Andere Begleitbehandlungen

Gemfibrozil / Fibrate

Bei gleichzeitiger Gabe von Fibraten kann das Risiko für das Auftreten einer durch Atorvastatin ausgelösten Myopathie erhöht sein. Nach Ergebnissen aus In-vitro-Studien hemmt Gemfibrozil die Atorvastatin-Glucuronidierung. Dies kann möglicherweise zu erhöhten Plasmaspiegeln von Atorvastatin führen (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin

Bei gleichzeitiger, mehrmaliger Einnahme von 10 mg Atorvastatin und Digoxin blieben die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Digoxin unverändert. Nach Einnahme von 80 mg Atorvastatin täglich und Digoxin erhöhten sich jedoch die Digoxin-Konzentrationen um etwa 20 %. Diese

Interaktion kann möglicherweise durch eine Hemmung des Membran-Transportproteins P-Glycoprotein erklärt werden. Patienten, die gleichzeitig Digoxin einnehmen, sollten deshalb entsprechend überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Einnahme von {HANDELSNAME} zusammen mit oralen Kontrazeptiva führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Norethisteron und Ethinyl-Estradiol. Dieser Konzentrationsanstieg sollte bei der Wahl der Stärke des oralen Verhütungsmittels berücksichtigt werden.

Colestipol

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

Antacida

Die gleichzeitige Einnahme von {HANDELSNAME} zusammen mit einer Antacida-Suspension mit Magnesium- und Aluminiumhydroxid führte zu einer Senkung der Plasmaspiegel von Atorvastatin und seiner aktiven Metaboliten um ca. 35 %. Die LDL-Cholesterinsenkung war jedoch unverändert.

Warfarin

Die gleichzeitige Einnahme von {HANDELSNAME} und Warfarin führte zu einer geringen Abnahme der Prothrombin-Zeit während der ersten Behandlungstage, wobei die Prothrombin-Zeit nach 15 Tagen Anwendung von {HANDELSNAME} wieder Normalwerte erreichte. Dennoch sollten Patienten, die Warfarin erhalten, sorgfältig überwacht werden, wenn {HANDELSNAME} zusätzlich in deren Behandlung aufgenommen wird.

Phenazon

Die Anwendung multipler Dosen von {HANDELSNAME} zusammen mit Phenazon zeigte geringe oder keine Auswirkungen auf die Phenazon-Ausscheidung.

Cimetidin

In einer Interaktionsstudie mit Cimetidin und {HANDELSNAME} wurden keine Wechselwirkungen beobachtet.

Amlodipin

Bei gleichzeitiger Gabe von 80 mg Atorvastatin und 10 mg Amlodipin blieb die Pharmakokinetik von Atorvastatin im Steady State unverändert.

Andere

In klinischen Studien, bei denen {HANDELSNAME} zusammen mit Antihypertensiva oder hypoglykämischen Wirkstoffen gegeben wurde, konnten keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen beobachtet werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

{HANDELSNAME} ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden. Die Sicherheit von Atorvastatin in der Schwangerschaft und Stillzeit ist bisher nicht belegt.

Tierversuche geben Hinweise, dass HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren die Entwicklung des Embryos oder des Feten beeinflussen können. Atorvastatin beeinträchtigte die postnatale Lebensfähigkeit und das Wachstum von jungen Ratten, wenn die Substanz den Muttertieren in Dosierungen oberhalb von 20 mg / kg / Tag verabreicht wurde (entspricht der klinisch systemischen Exposition).

Bei Ratten wurden in der Muttermilch ähnliche Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten wie im Plasma gemessen. Ob die Substanz oder ihre Metaboliten in die menschliche Muttermilch übertreten, ist unbekannt.

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

{HANDELSNAME} hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten zu erwartenden Nebenwirkungen sind hauptsächlich gastrointestinaler Art. Sie schließen Verstopfung, Blähungen, Dyspepsie und Bauchschmerzen ein und gehen üblicherweise bei Fortführung der Behandlung zurück.

Weniger als 2 % der Patienten wurden aufgrund von Nebenwirkungen, die {HANDELSNAME} zugeordnet wurden, aus klinischen Studien ausgeschlossen.

Auf der Basis von klinischen Studien sowie umfangreichen Erfahrungen im täglichen Einsatz ergibt sich das nachfolgende Verträglichkeitsprofil von {HANDELSNAME}.

Die Häufigkeitsangaben entsprechen folgenden geschätzten Inzidenzen:

Häufig: ($\geq 1 / 100 < 1 / 10$); Gelegentlich: ($\geq 1 / 1.000 < 1 / 100$); Selten: ($\geq 1 / 10.000 < 1 / 1.000$) und Sehr selten: ($\leq 1 / 10.000$).

Gastrointestinale Beschwerden

Häufig: Verstopfung, Blähungen, Dyspepsie, Übelkeit, Durchfall.
Gelegentlich: Anorexie, Erbrechen.

Störungen des Blut- und Lymphsystems

Gelegentlich: Thrombopenie.

Störungen des Immunsystems

Häufig: Allergische Reaktionen.
Sehr selten: Anaphylaktische Reaktionen.

Endokrine Störungen

Gelegentlich: Alopezie, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Pankreatitis.

Psychische Störungen

Häufig: Schlaflosigkeit.
Gelegentlich: Amnesie.

Störungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Benommenheit, Parästhesien, Hypästhesien.
Gelegentlich: Periphere Neuropathie.

Funktionsstörungen der Leber und der Galle

Selten: Hepatitis, cholestatischer Ikterus.

Funktionsstörungen der Haut und Hautanhangsgebilde

Häufig: Hautausschlag, Pruritus.

Gelegentlich: Urtikaria.

Sehr selten: Angioneurotisches Ödem, bullöses Exanthem (einschl. Erythema Multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse).

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Funktionsstörungen des Bewegungsapparates

Häufig: Myalgie, Arthralgie.

Gelegentlich: Myopathie.

Selten: Myositis, Rhabdomyolyse.

Funktionsstörungen der Fortpflanzungsorgane

Gelegentlich: Impotenz.

Allgemeine Funktionsstörungen

Häufig: Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, Rückenschmerzen, periphere Ödeme.

Gelegentlich: Unwohlsein, Gewichtszunahme.

Laboruntersuchungen

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

Erhöhte Creatinkinase(CK)-Konzentrationen im Serum, die über dem 3fachen des oberen Normwertes lagen, wurden in klinischen Studien bei 2,5 % der Patienten unter Behandlung mit {HANDELSNAME} beobachtet, ähnlich wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern. Werte über dem 10fachen des oberen Normwertes traten bei 0,4 % der mit {HANDELSNAME} behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Eine spezielle Behandlung bei Überdosierung mit {HANDELSNAME} 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

Atorvastatin gehört zur Stoffgruppe der 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 Plasma-Cholesterin 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-Wirkungsstudie 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, nichtfamiliären Formen der Hypercholesterinämie sowie Gemischter Hyperlipidämie einschließlich Patienten mit nicht Insulin-abhängigem Diabetes mellitus zu.

Die Senkung des Gesamt-Cholesterins, LDL-Cholesterins und Apolipoproteins B zeigte nachweislich eine Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse und kardiovaskulärer Todesfälle. Mortalitäts- und Morbiditätsstudien mit Atorvastatin sind noch nicht abgeschlossen.

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 Koronar-Angiografie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit verglichen. Die Ultraschalluntersuchung wurde in dieser randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Multicenterstudie 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 Triglycerid-Spiegel 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 = NS). 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.

Akutes Koronarsyndrom

In der MIRACL-Studie wurde 80 mg Atorvastatin bei 3.086 Patienten ({HANDELSNAME} n = 1.538; Plazebo 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: Plazebo: 22,2 %; Atorvastatin: 22,4 %).

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

Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen

In der ASCOT-LLA-Studie („Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm“), einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten 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 = 5168) oder Plazebo (n = 5137).

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

Ereignis	Relative Risiko-reduktion (%)	Anzahl Ereignisse (Atorvastatin vs. Plazebo)	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)

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, plazebokontrollierten Multicenterstudie, 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 ($n = 1428$) oder Plazebo ($n = 1410$).

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

Ereignis	Relative Risiko-reduktion (%)	Anzahl Ereignisse (Atorvastatin vs. Plazebo)	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).

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 Plazebo-Gruppe vs. 61 Todesfälle in der Atorvastatin-Gruppe; $p = 0,0592$).

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 l. Atorvastatin wird zu mindestens 98 % an Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus

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

Ausscheidung

Atorvastatin wird nach hepatischer und / oder extrahepatischer Umwandlung hauptsächlich über die Galle eliminiert. Jedoch scheint der Wirkstoff 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 biologisch aktiven Metaboliten zur Hemmaktivität 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: Pharmakokinetische Daten bei Kindern liegen nicht vor.
- 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 16fach und AUC annähernd 11fach) bei Patienten mit einer chronischen, durch Alkohol bedingten Lebererkrankung (Child-Pugh B).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Atorvastatin war bei Ratten nicht kanzerogen. Die getestete maximale Dosis war um das 63fache höher als die Höchstdosis beim Menschen (80 mg / Tag), bezogen auf mg / kg Körpergewicht, und um das 8- bis 16fache höher, bezogen auf den AUC(0 - 24)-Wert, dem die Bestimmung der gesamten Hemmungsaktivität zugrunde lag. In einer 2-Jahresstudie an Mäusen stieg die Inzidenz von

hepatozellulären Adenomen bei männlichen Versuchstieren und von hepatozellulärem Karzinom bei weiblichen Versuchstieren in der Gruppe, die mit maximaler Dosis behandelt wurde, an, und die maximale Dosis war um das 250fache höher als die Höchstdosis beim Menschen, bezogen auf mg / kg Körpergewicht. Die systemische Exposition war um das 6- bis 11fache höher, bezogen auf AUC(0 - 24). Atorvastatin wies kein mutagenes oder clastogenes Potenzial in vier In-vitro-Tests mit oder ohne metabolischer Aktivierung sowie in einem In-vivo-Testsystem auf. In Tierversuchen hatte Atorvastatin in Dosen bis zu 175 bzw. 225 mg / kg / Tag keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher und weiblicher Tiere und war nicht teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumcarbonat
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Polysorbat 80
Hyprolose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Hypromellose
Macrogol 8000
Titandioxid (E 171)
Talkum
Simeticon
Stearat-Emulgatoren
Sorbinsäure (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 Filmtabletten.
Klinikpackungen mit 200 (10 x 20) und 500 Filmtabletten.

Die Durchdrückpackungen bestehen aus einer Tiefziehfolie aus Polyamid / Aluminiumfolie / Polyvinylchlorid mit einer Rückseite aus heißsiegellackbeschichtetem Papier / Polyester / Aluminiumfolie / Vinyl oder heißsiegellackbeschichteter Aluminiumfolie / Vinyl.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

8. ZULASSUNGSNUMMER

<[ist national auszufüllen]>

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

8. August 2001

10. STAND DER INFORMATION

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Verkaufsware (mit Blistern zu 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 Filmtabletten)
Klinkpackungen (mit Blistern zu 200 & 500 Filmtabletten)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

{HANDELSNAME} 10 MG FILMTABLETTE
ATORVASTATIN-HEMICALCIUM

2. WIRKSTOFF(E)

1 Filmtablette enthält 10 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Hemicalcium).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

4 Filmtabletten
7 Filmtabletten
10 Filmtabletten
14 Filmtabletten
20 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
56 Filmtabletten
84 Filmtabletten
98 Filmtabletten
100 Filmtabletten
200 Filmtabletten
500 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Einnahme bitte die Packungsbeilage lesen.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
Wie von Ihrem Arzt verordnet einnehmen.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zu Ihrer Sicherheit: Zugeklebte Originalschachtel
Nicht verwenden, wenn Schachtel bereits geöffnet war

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Ch.-B. / Verwendbar bis: siehe Einzelkarton ((bei Klinikbündeletiketten))

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

<[ist national auszufüllen]>

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

Ch.-B. / Verwendbar bis: siehe Einzelkarton ((bei Klinikbündeletiketten))

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

{HANDELSNAME} 10 MG FILMTABLETTEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterfolie

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

{HANDELSNAME} 10 MG FILMTABLETTEN
ATORVASTATIN-HEMICALCIUM

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

<[ist national auszufüllen]>

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

((Bei Blistern zu 7 Filmtabletten können die Wochentage auf die Folie gedruckt werden))

MO DI MI DO FR SA SO

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Verkaufsware (mit Blistern zu 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 Filmtabletten)
Klinkpackungen (mit Blistern zu 200 & 500 Filmtabletten)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

{HANDELSNAME} 20 MG FILMTABLETTEN
ATORVASTATIN-HEMICALCIUM

2. WIRKSTOFF(E)

1 Filmtablette enthält 20 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Hemicalcium).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

4 Filmtabletten
7 Filmtabletten
10 Filmtabletten
14 Filmtabletten
20 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
56 Filmtabletten
84 Filmtabletten
98 Filmtabletten
100 Filmtabletten
200 Filmtabletten
500 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Einnahme bitte die Packungsbeilage lesen.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
Wie von Ihrem Arzt verordnet einnehmen.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zu Ihrer Sicherheit: Zugeklebte Originalschachtel
Nicht verwenden, wenn Schachtel bereits geöffnet war

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Ch.-B. / Verwendbar bis: siehe Einzelkarton ((bei Klinikbündeletiketten))

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

<[ist national auszufüllen]>

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

Ch.-B. / Verwendbar bis: siehe Einzelkarton ((bei Klinikbündeletiketten))

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

{HANDELSNAME} 20 MG FILMTABLETTEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterfolie

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

{HANDELSNAME} 20 MG FILMTABLETTEN
ATORVASTATIN-HEMICALCIUM

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

((Bei Blistern zu 7 Filmtabletten können die Wochentage auf die Folie gedruckt werden))

MO DI MI DO FR SA SO

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Verkaufsware (mit Blistern zu 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 Filmtabletten)
Klinkpackungen (mit Blistern zu 200 & 500 Filmtabletten)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

{HANDELSNAME} 40 MG FILMTABLETTEN
ATORVASTATIN-HEMICALCIUM

2. WIRKSTOFF(E)

1 Filmtablette enthält 40 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Hemicalcium).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

4 Filmtabletten
7 Filmtabletten
10 Filmtabletten
14 Filmtabletten
20 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
56 Filmtabletten
84 Filmtabletten
98 Filmtabletten
100 Filmtabletten
200 Filmtabletten
500 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Einnahme bitte die Packungsbeilage lesen.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
Wie von Ihrem Arzt verordnet einnehmen.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zu Ihrer Sicherheit: Zugeklebte Originalschachtel
Nicht verwenden, wenn Schachtel bereits geöffnet war

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Ch.-B. / Verwendbar bis: siehe Einzelkarton ((bei Klinikbündeletiketten))

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

<[ist national auszufüllen]>

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

Ch.-B. / Verwendbar bis: siehe Einzelkarton ((bei Klinikbündeletiketten))

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

{HANDELSNAME} 40 MG FILMTABLETTEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterfolie

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

{HANDELSNAME} 40 MG FILMTABLETTEN
ATORVASTATIN-HEMICALCIUM

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

((Bei Blistern zu 7 Filmtabletten können die Wochentage auf die Folie gedruckt werden))

MO DI MI DO FR SA SO

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Verkaufware (mit Blistern zu 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 Filmtabletten)
Klinkpackungen (mit Blistern zu 200 & 500 Filmtabletten)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

{HANDELSNAME} 80 MG FILMTABLETTE
ATORVASTATIN-HEMICALCIUM

2. WIRKSTOFF(E)

1 Filmtablette enthält 80 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Hemicalcium).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

4 Filmtabletten
7 Filmtabletten
10 Filmtabletten
14 Filmtabletten
20 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
56 Filmtabletten
84 Filmtabletten
98 Filmtabletten
100 Filmtabletten
200 Filmtabletten
500 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Einnahme bitte die Packungsbeilage lesen.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
Wie von Ihrem Arzt verordnet einnehmen.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zu Ihrer Sicherheit: Zugeklebte Originalschachtel
Nicht verwenden, wenn Schachtel bereits geöffnet war

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Ch.-B. / Verwendbar bis: siehe Einzelkarton ((bei Klinikbündeletiketten))

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

<[ist national auszufüllen]>

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

Ch.-B. / Verwendbar bis: siehe Einzelkarton ((bei Klinikbündeletiketten))

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

{HANDELSNAME} 80 MG FILMTABLETTEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterfolie

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

{HANDELSNAME} 80 MG FILMTABLETTEN
ATORVASTATIN-HEMICALCIUM

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

((Bei Blistern zu 7 Filmtabletten können die Wochentage auf die Folie gedruckt werden))

MO DI MI DO FR SA SO

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

{HANDELSNAME} 10 mg Filmtabletten

Atorvastatin-Hemicalcium

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]> [For referral procedures]

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist {HANDELSNAME} 10 mg und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von {HANDELSNAME} 10 mg beachten?
3. Wie ist {HANDELSNAME} 10 mg einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist {HANDELSNAME} 10 mg aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST {HANDELSNAME} 10 MG UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

{HANDELSNAME} gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Statine bekannt sind und die Blutfette (Lipide) regulieren.

{HANDELSNAME} wird angewendet, um die Blutfette zu verringern, die als Cholesterin oder Triglyceride bezeichnet werden, falls eine fettarme Ernährung und eine Umstellung des Lebensstils alleine nicht ausreichen. {HANDELSNAME} kann auch zur Verringerung des Risikos von Herzkrankheiten bei normalen Cholesterinwerten angewendet werden. Während der Behandlung muss die übliche cholesterinbewusste Ernährung fortgeführt werden.

Cholesterin ist eine natürlicherweise im Körper vorhandene Substanz, die für das normale Wachstum notwendig ist. Wenn jedoch zu viel Cholesterin in Ihrem Blut vorhanden ist, kann es sich an den Wänden der Blutgefäße ablagern, die dadurch möglicherweise verstopfen. Dies ist eine der häufigsten Ursachen für Herzkrankheiten. Man weiß, dass erhöhte Cholesterinwerte das Risiko für Herzkrankheiten erhöhen. Andere Faktoren, die das Risiko für Herzkrankheiten erhöhen können, sind beispielsweise hoher Blutdruck, Diabetes mellitus, Übergewicht, Bewegungsmangel, Rauchen oder Herzkrankheiten bei Familienmitgliedern.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON {HANDELSNAME} 10 MG BEACHTEN?

{HANDELSNAME} 10 mg darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen {HANDELSNAME}, andere Arzneimittel, die die Blutfettwerte verringern oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (siehe Abschnitt 6),
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben oder hatten,
- wenn bei Ihnen im Leberfunktionstest unerklärliche Veränderungen der Leberwerten aufgetreten sind,

- wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind und keine ausreichende Schwangerschaftsverhütung betreiben,
- wenn Sie schwanger sind, schwanger werden möchten oder stillen,
- wenn Sie an einer Erkrankung der Skelettmuskulatur leiden, die man als Myopathie bezeichnet (wiederholte oder unklare Muskelbeschwerden oder –schmerzen).

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von {HANDELSNAME} 10 mg ist erforderlich

Im Folgenden werden Gründe genannt, aus denen {HANDELSNAME} für Sie nicht geeignet sein könnte:

- wenn Sie Probleme mit den Nieren haben,
- wenn Sie an einer Unterfunktion der Schilddrüse leiden (Hypothyreose),
- wenn sie wiederholte oder unklare Muskelbeschwerden oder –schmerzen hatten, oder bei Ihnen oder in Ihrer Familie Muskelerkrankungen aufgetreten sind
- wenn bei Ihnen Muskelerkrankungen im Zusammenhang mit der Anwendung von anderen lipidsenkenden Arzneimitteln (z. B. anderen Statinen oder Arzneimitteln, die man als Fibrate bezeichnet) aufgetreten sind,
- wenn Sie regelmäßig größere Mengen Alkohol trinken,
- wenn Sie Lebererkrankungen in der eigenen Vorgeschichte haben,
- wenn Sie älter als 70 Jahre sind.
- Falls Ihr Arzt Ihnen gesagt hat, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegen bestimmte Zuckerarten leiden, fragen Sie ihn, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Wenn einer dieser Gründe auf Sie zutrifft wird Ihr Arzt vor und möglicherweise auch während Ihrer {HANDELSNAME}-Behandlung Blutuntersuchungen durchführen, um Ihr Risiko für Nebenwirkungen an der Muskulatur abschätzen zu können.

Bei Einnahme mit anderen Arzneimitteln

Es gibt einige andere Arzneimittel, bei denen es zu Wechselwirkungen mit {HANDELSNAME} kommen kann:

- Arzneimittel, die Ihr Immunsystem beeinflussen (z. B. Ciclosporin),
- einige Antibiotika oder Arzneimittel gegen Pilzinfektionen (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Rifampicin),
- andere Arzneimittel zur Regulierung der Blutfettwerte (z. B. Gemfibrozil, andere Fibrate, Nikotinsäurederivate, Colestipol),
- einige Calciumblocker gegen Angina pectoris oder hohen Blutdruck (z. B. Nifedipin oder Arzneimittel, die Ihren Herzschlag regulieren, wie Digoxin),
- einige Benzodiazepine gegen Angstattacken oder andere Zustände (z. B. Nefazodon),
- Proteasehemmer zur Behandlung von HIV-Infektionen.
- Zu den weiteren Arzneimitteln mit bekannten Wechselwirkungen mit {HANDELSNAME} zählen u. a. Warfarin (zur Verhinderung von Blutgerinnseln), orale Kontrazeptiva, Phenytoin (zur Krampfhemmung bei Epilepsie) und Antazida (aluminium- oder magnesiumhaltige Arzneimittel bei Magenverstimmung).

Bitte informieren Sie stets Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Möglichkeit von Wechselwirkungen besteht.

Bei Einnahme von {HANDELSNAME} 10 mg zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Grapefruitsaft

Trinken Sie nie mehr als ein oder zwei kleine Gläser Grapefruitsaft am Tag, da große Mengen an Grapefruitsaft die Wirkungen von {HANDELSNAME} verändern können.

Alkohol

Vermeiden Sie übermäßigen Alkoholkonsum während Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Genauere Angaben siehe Abschnitt 2: „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von {HANDELSNAME} 10 mg ist erforderlich“.

Schwangerschaft

Nehmen Sie {HANDELSNAME} nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder glauben schwanger zu sein oder wenn Sie schwanger werden wollen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine ausreichende Schwangerschaftsverhütung betreiben.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Stillzeit

Wenn Sie stillen, dürfen Sie {HANDELSNAME} nicht einnehmen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Sie sollten kein Fahrzeug lenken, falls dieses Arzneimittel Ihre Verkehrstüchtigkeit beeinflusst. Sie sollten keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, falls Ihre Fähigkeit diese zu bedienen durch dieses Arzneimittel beeinträchtigt ist.

3. WIE IST {HANDELSNAME} 10 MG EINZUNEHMEN?

Die übliche Anfangsdosierung von {HANDELSNAME} beträgt 10 mg einmal täglich. Diese kann bei Bedarf von Ihrem Arzt erhöht werden, bis Sie die Dosis erhalten, die Sie benötigen. Ihr Arzt wird die Dosierung in Zeitabständen von 4 Wochen oder mehr anpassen. Die Höchstdosis von {HANDELSNAME} beträgt 80 mg einmal täglich.

Die {HANDELSNAME}-Tabletten müssen unzerkaut mit reichlich Wasser geschluckt werden. Die Einnahme kann zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Sie sollten aber versuchen, Ihre Tablette jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen.

Nehmen Sie {HANDELSNAME} 10 mg immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Ihr Arzt wird Sie vor Behandlungsbeginn auf eine cholesterinarme Ernährung umstellen, die Sie auch während der Therapie mit {HANDELSNAME} 10 mg beibehalten sollen.

Die Dauer der Behandlung mit {HANDELSNAME} 10 mg wird von Ihrem Arzt bestimmt.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von {HANDELSNAME} 10 mg zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge von {HANDELSNAME} 10 mg eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viele {HANDELSNAME}-Tabletten (mehr als Ihre übliche Tagesdosis) eingenommen haben, fragen Sie bei Ihrem Arzt oder dem nächstgelegenen Krankenhaus um Rat.

Wenn Sie die Einnahme von {HANDELSNAME} 10 mg vergessen haben

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, nehmen Sie einfach zum üblichen Zeitpunkt die nächste Dosis ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Einnahme auszugleichen.

Wenn Sie die Einnahme von {HANDELSNAME} 10 mg abbrechen

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann {HANDELSNAME} 10 mg Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Die folgenden Nebenwirkungen sind bedeutsam und erfordern beim Auftreten eine sofortige Behandlungsmaßnahme:

- Angioneurotische Ödeme (Schwellungen im Bereich des Gesichtes, der Zunge und Luftröhre, die zu schweren Atemproblemen führen können). Dies ist eine sehr seltene Reaktion, die schwerwiegend sein kann, falls sie auftritt. Sie müssen sofort Ihren Arzt benachrichtigen, wenn Sie dies feststellen.
- Gelegentlich kam es bei Patienten zu einem Muskelschwund oder einer Muskelentzündung und sehr selten entwickelte sich hieraus eine schwerwiegende, möglicherweise lebensbedrohliche Erkrankung, die Rhabdomyolyse genannt wird. Wenn Sie eine Muskelschwäche, Empfindlichkeit oder Schmerzen in der Muskulatur verspüren und besonders, wenn Sie sich gleichzeitig unwohl fühlen oder erhöhte Temperatur haben, nehmen Sie {HANDELSNAME} nicht mehr weiter ein und benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt.

Sehr seltene Fälle bedeutet hierbei weniger als 1 von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen. Das heißt, dass von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen, 9.999 diese Nebenwirkungen vermutlich nicht haben werden.

- Wenn Sie Probleme mit unerwarteten oder ungewöhnlichen Blutungen oder Blutergüssen haben, kann dies auf Leberschäden hinweisen. Dann müssen Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt aufsuchen.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Wie alle Arzneimittel kann {HANDELSNAME} bei einigen Personen zu Nebenwirkungen führen. Häufige Fälle betreffen hierbei mindestens 100 von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen. Das heißt, dass von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen, bis zu 9.900 diese Nebenwirkungen vermutlich nicht haben werden.

Diese umfassen:

- Übelkeit, Bauchschmerzen, Verstopfung, Blähungen, Verdauungsstörungen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schwächegefühl, Durchfall, Schlaflosigkeit, Benommenheit, Schmerzen im Brustkorb, allergische Reaktionen, Taubheitsgefühl, Gelenk- und Rückenschmerzen, Kraftlosigkeit, Wassereinlagerungen in Armen oder Beinen, Juckreiz.

Weitere, weniger häufige Nebenwirkungen wurden bei einigen Patienten beobachtet, die {HANDELSNAME} oder andere Arzneimittel der gleichen Art einnehmen. Nicht alle derartige Reaktionen waren notwendigerweise mit der Anwendung dieser Arzneimittel verbunden. Gelegentliche Fälle betreffen hierbei weniger als 100 von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen. Dies heißt, dass von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen, mindestens 9.900 diese Nebenwirkungen vermutlich nicht haben.

Diese umfassen:

- Anorexie (Appetitlosigkeit), Taubheit oder Kribbeln in den Fingern und Zehen, Erbrechen, Hautausschlag, Muskelkrämpfe, unerwartete Blutungen oder Blutergüsse, Ohrgeräusche und / oder Geräusche im Kopf, Gewichtszunahme, Gedächtnisverlust, Nesselsucht, Unwohlsein, Impotenz, Haarausfall, Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse, was zu Magenschmerzen führt).

Seltene Fälle betreffen weniger als 10 von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen. Das heißt, dass von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen, mindestens 9.990 diese Nebenwirkungen vermutlich nicht haben werden.

Diese umfassen:

- Herabgesetzte Empfindung der Haut auf leichte Berührungsreize oder Schmerzen, Druckempfindlichkeit der Muskeln, blasiger Hautausschlag, periphere Ödeme (z. B. geschwellene Knöchel), Hepatitis (Leberentzündung), Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut oder des Weißen im Auge), Rhabdomyolyse (starke Muskelschmerzen und Schwächegefühl, oft in Verbindung mit Fieber).

Sehr seltene Fälle betreffen weniger als 1 von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen. Das heißt, dass von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen, mindestens 9.999 diese Nebenwirkungen vermutlich nicht haben werden.

Diese umfassen:

- Angioneurotische Ödeme (Schwellungen im Bereich des Gesichtes, der Zunge und Luftröhre, die zu schweren Atemproblemen führen können), Stevens-Johnson-Syndrom (schwerwiegende Blasenbildung auf der Haut, im Mund, den Augen und im Genitalbereich), Erythema multiforme (fleckiger, roter Hautausschlag). Eine Erhöhung oder Erniedrigung des Blutzuckerspiegels wurde ebenfalls beobachtet (Wenn Sie Diabetiker sind, müssen Sie Ihren Blutzuckerspiegel weiterhin genau überwachen).

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Nebenwirkungen haben. Dieser wird dann über die weitere Vorgehensweise entscheiden.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST {HANDELSNAME} 10 MG AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen {HANDELSNAME} 10 mg nach dem auf dem Blister und Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Sie dürfen {HANDELSNAME} 10 mg nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Zeichen für eine Qualitätsminderung bemerken.

Arzneimittel dürfen nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie Arzneimittel zu entsorgen sind, wenn Sie sie nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was {HANDELSNAME} 10 mg enthält

Der Wirkstoff von {HANDELSNAME} ist Atorvastatin. Eine Tablette enthält 10 mg Atorvastatin als Atorvastatin-Hemicalcium.

{HANDELSNAME}-Tabletten enthalten als sonstige Bestandteile Calciumcarbonat, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Polysorbat 80, Hypromellose und Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

Der Filmüberzug von {HANDELSNAME} enthält Hypromellose, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Simeticon, Macrogol-Stearat, Sorbinsäure (Ph.Eur.) und Candellilawachs.

Wie {HANDELSNAME} 10 mg aussieht und Inhalt der Packung

{HANDELSNAME} sind weiße, ovale Filmtabletten mit der Prägung „10“ auf der einen und „PD155“ auf der anderen Seite.

{HANDELSNAME} 10 mg ist in Blisterpackungen mit 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 und 100 Filmtabletten sowie in Klinikpackungen zu 200 (10 x 20) oder 500 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

Hersteller

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Österreich	Sortis
Belgien	Lipitor
Dänemark	Zarator
Finland	Lipitor
Deutschland	Sortis
Griechenland	Lipitor
Italien	Xarator
Luxembourg	Lipitor
Portugal	Zarator
Niederlande	Lipitor
Spanien	Zarator
Schweden	Lipitor

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt am { MM/JJJJ }

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

{HANDELSNAME} 20 mg Filmtabletten

Atorvastatin-Hemicalcium

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]> *[For referral procedures]*

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist {HANDELSNAME} 20 mg und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von {HANDELSNAME} 20 mg beachten?
3. Wie ist {HANDELSNAME} 20 mg einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist {HANDELSNAME} 20 mg aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST {HANDELSNAME} 20 MG UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

{HANDELSNAME} gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Statine bekannt sind und die Blutfette (Lipide) regulieren.

{HANDELSNAME} wird angewendet, um die Blutfette zu verringern, die als Cholesterin oder Triglyceride bezeichnet werden, falls eine fettarme Ernährung und eine Umstellung des Lebensstils alleine nicht ausreichen. {HANDELSNAME} kann auch zur Verringerung des Risikos von Herzkrankheiten bei normalen Cholesterinwerten angewendet werden. Während der Behandlung muss die übliche cholesterinbewusste Ernährung fortgeführt werden.

Cholesterin ist eine natürlicherweise im Körper vorhandene Substanz, die für das normale Wachstum notwendig ist. Wenn jedoch zu viel Cholesterin in Ihrem Blut vorhanden ist, kann es sich an den Wänden der Blutgefäße ablagern, die dadurch möglicherweise verstopfen. Dies ist eine der häufigsten Ursachen für Herzkrankheiten. Man weiß, dass erhöhte Cholesterinwerte das Risiko für Herzkrankheiten erhöhen. Andere Faktoren, die das Risiko für Herzkrankheiten erhöhen können, sind beispielsweise hoher Blutdruck, Diabetes mellitus, Übergewicht, Bewegungsmangel, Rauchen oder Herzkrankheiten bei Familienmitgliedern.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON {HANDELSNAME} 20 MG BEACHTEN?

{HANDELSNAME} 20 mg darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen {HANDELSNAME}, andere Arzneimittel, die die Blutfettwerte verringern oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (siehe Abschnitt 6),
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben oder hatten,
- wenn bei Ihnen im Leberfunktionstest unerklärliche Veränderungen der Leberwerten aufgetreten sind,

- wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind und keine ausreichende Schwangerschaftsverhütung betreiben,
- wenn Sie schwanger sind, schwanger werden möchten oder stillen,
- wenn Sie an einer Erkrankung der Skelettmuskulatur leiden, die man als Myopathie bezeichnet (wiederholte oder unklare Muskelbeschwerden oder –schmerzen).

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von {HANDELSNAME} 20 mg ist erforderlich

Im Folgenden werden Gründe genannt, aus denen {HANDELSNAME} für Sie nicht geeignet sein könnte:

- wenn Sie Probleme mit den Nieren haben,
- wenn Sie an einer Unterfunktion der Schilddrüse leiden (Hypothyreose),
- wenn sie wiederholte oder unklare Muskelbeschwerden oder –schmerzen hatten, oder bei Ihnen oder in Ihrer Familie Muskelerkrankungen aufgetreten sind
- wenn bei Ihnen Muskelerkrankungen im Zusammenhang mit der Anwendung von anderen lipidsenkenden Arzneimitteln (z. B. anderen Statinen oder Arzneimitteln, die man als Fibrate bezeichnet) aufgetreten sind,
- wenn Sie regelmäßig größere Mengen Alkohol trinken,
- wenn Sie Lebererkrankungen in der eigenen Vorgeschichte haben,
- wenn Sie älter als 70 Jahre sind.
- Falls Ihr Arzt Ihnen gesagt hat, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegen bestimmte Zuckerarten leiden, fragen Sie ihn, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Wenn einer dieser Gründe auf Sie zutrifft wird Ihr Arzt vor und möglicherweise auch während Ihrer {HANDELSNAME}-Behandlung Blutuntersuchungen durchführen, um Ihr Risiko für Nebenwirkungen an der Muskulatur abschätzen zu können.

Bei Einnahme mit anderen Arzneimitteln

Es gibt einige andere Arzneimittel, bei denen es zu Wechselwirkungen mit {HANDELSNAME} kommen kann:

- Arzneimittel, die Ihr Immunsystem beeinflussen (z. B. Ciclosporin),
- einige Antibiotika oder Arzneimittel gegen Pilzinfektionen (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Rifampicin),
- andere Arzneimittel zur Regulierung der Blutfettwerte (z. B. Gemfibrozil, andere Fibrate, Nikotinsäurederivate, Colestipol),
- einige Calciumblocker gegen Angina pectoris oder hohen Blutdruck (z. B. Nifedipin oder Arzneimittel, die Ihren Herzschlag regulieren, wie Digoxin),
- einige Benzodiazepine gegen Angstattacken oder andere Zustände (z. B. Nefazodon),
- Proteasehemmer zur Behandlung von HIV-Infektionen.
- Zu den weiteren Arzneimitteln mit bekannten Wechselwirkungen mit {HANDELSNAME} zählen u. a. Warfarin (zur Verhinderung von Blutgerinnseln), orale Kontrazeptiva, Phenytoin (zur Krampfhemmung bei Epilepsie) und Antazida (aluminium- oder magnesiumhaltige Arzneimittel bei Magenverstimmung).

Bitte informieren Sie stets Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Möglichkeit von Wechselwirkungen besteht.

Bei Einnahme von {HANDELSNAME} 20 mg zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Grapefruitsaft

Trinken Sie nie mehr als ein oder zwei kleine Gläser Grapefruitsaft am Tag, da große Mengen an Grapefruitsaft die Wirkungen von {HANDELSNAME} verändern können.

Alkohol

Vermeiden Sie übermäßigen Alkoholkonsum während Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Genauere Angaben siehe Abschnitt 2: „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von {HANDELSNAME} 20 mg ist erforderlich“.

Schwangerschaft

Nehmen Sie {HANDELSNAME} nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder glauben schwanger zu sein oder wenn Sie schwanger werden wollen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine ausreichende Schwangerschaftsverhütung betreiben.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Stillzeit

Wenn Sie stillen, dürfen Sie {HANDELSNAME} nicht einnehmen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Sie sollten kein Fahrzeug lenken, falls dieses Arzneimittel Ihre Verkehrstüchtigkeit beeinflusst. Sie sollten keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, falls Ihre Fähigkeit diese zu bedienen durch dieses Arzneimittel beeinträchtigt ist.

3. WIE IST {HANDELSNAME} 20 MG EINZUNEHMEN?

Die übliche Anfangsdosierung von {HANDELSNAME} beträgt 10 mg einmal täglich. Diese kann bei Bedarf von Ihrem Arzt erhöht werden, bis Sie die Dosis erhalten, die Sie benötigen. Ihr Arzt wird die Dosierung in Zeitabständen von 4 Wochen oder mehr anpassen. Die Höchstdosis von {HANDELSNAME} beträgt 80 mg einmal täglich.

Die {HANDELSNAME}-Tabletten müssen unzerkaut mit reichlich Wasser geschluckt werden. Die Einnahme kann zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Sie sollten aber versuchen, Ihre Tablette jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen.

Nehmen Sie {HANDELSNAME} 20 mg immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Ihr Arzt wird Sie vor Behandlungsbeginn auf eine cholesterinarme Ernährung umstellen, die Sie auch während der Therapie mit {HANDELSNAME} 20 mg beibehalten sollen.

Die Dauer der Behandlung mit {HANDELSNAME} 20 mg wird von Ihrem Arzt bestimmt.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von {HANDELSNAME} 20 mg zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge von {HANDELSNAME} 20 mg eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viele {HANDELSNAME}-Tabletten (mehr als Ihre übliche Tagesdosis) eingenommen haben, fragen Sie bei Ihrem Arzt oder dem nächstgelegenen Krankenhaus um Rat.

Wenn Sie die Einnahme von {HANDELSNAME} 20 mg vergessen haben

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, nehmen Sie einfach zum üblichen Zeitpunkt die nächste Dosis ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Einnahme auszugleichen.

Wenn Sie die Einnahme von {HANDELSNAME} 20 mg abbrechen

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann {HANDELSNAME} 20 mg Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Die folgenden Nebenwirkungen sind bedeutsam und erfordern beim Auftreten eine sofortige Behandlungsmaßnahme:

- Angioneurotische Ödeme (Schwellungen im Bereich des Gesichtes, der Zunge und Luftröhre, die zu schweren Atemproblemen führen können). Dies ist eine sehr seltene Reaktion, die schwerwiegend sein kann, falls sie auftritt. Sie müssen sofort Ihren Arzt benachrichtigen, wenn Sie dies feststellen.
- Gelegentlich kam es bei Patienten zu einem Muskelschwund oder einer Muskelentzündung und sehr selten entwickelte sich hieraus eine schwerwiegende, möglicherweise lebensbedrohliche Erkrankung, die Rhabdomyolyse genannt wird. Wenn Sie eine Muskelschwäche, Empfindlichkeit oder Schmerzen in der Muskulatur verspüren und besonders, wenn Sie sich gleichzeitig unwohl fühlen oder erhöhte Temperatur haben, nehmen Sie {HANDELSNAME} nicht mehr weiter ein und benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt.

Sehr seltene Fälle bedeutet hierbei weniger als 1 von 20.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen. Das heißt, dass von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen, 9.999 diese Nebenwirkungen vermutlich nicht haben werden.

- Wenn Sie Probleme mit unerwarteten oder ungewöhnlichen Blutungen oder Blutergüssen haben, kann dies auf Leberschäden hinweisen. Dann müssen Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt aufsuchen.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Wie alle Arzneimittel kann {HANDELSNAME} bei einigen Personen zu Nebenwirkungen führen. Häufige Fälle betreffen hierbei mindestens 100 von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen. Das heißt, dass von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen, bis zu 9.900 diese Nebenwirkungen vermutlich nicht haben werden.

Diese umfassen:

- Übelkeit, Bauchschmerzen, Verstopfung, Blähungen, Verdauungsstörungen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schwächegefühl, Durchfall, Schlaflosigkeit, Benommenheit, Schmerzen im Brustkorb, allergische Reaktionen, Taubheitsgefühl, Gelenk- und Rückenschmerzen, Kraftlosigkeit, Wassereinlagerungen in Armen oder Beinen, Juckreiz.

Weitere, weniger häufige Nebenwirkungen wurden bei einigen Patienten beobachtet, die {HANDELSNAME} oder andere Arzneimittel der gleichen Art einnehmen. Nicht alle derartige Reaktionen waren notwendigerweise mit der Anwendung dieser Arzneimittel verbunden. Gelegentliche Fälle betreffen hierbei weniger als 100 von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen. Dies heißt, dass von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen, mindestens 9.900 diese Nebenwirkungen vermutlich nicht haben.

Diese umfassen:

- Anorexie (Appetitlosigkeit), Taubheit oder Kribbeln in den Fingern und Zehen, Erbrechen, Hautausschlag, Muskelkrämpfe, unerwartete Blutungen oder Blutergüsse, Ohrgeräusche und / oder Geräusche im Kopf, Gewichtszunahme, Gedächtnisverlust, Nesselsucht, Unwohlsein, Impotenz, Haarausfall, Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse, was zu Magenschmerzen führt).

Seltene Fälle betreffen weniger als 10 von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen. Das heißt, dass von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen, mindestens 9.990 diese Nebenwirkungen vermutlich nicht haben werden.

Diese umfassen:

- Herabgesetzte Empfindung der Haut auf leichte Berührungsreize oder Schmerzen, Druckempfindlichkeit der Muskeln, blasiger Hautausschlag, periphere Ödeme (z. B. geschwollene Knöchel), Hepatitis (Leberentzündung), Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut oder des Weißen im Auge), Rhabdomyolyse (starke Muskelschmerzen und Schwächegefühl, oft in Verbindung mit Fieber).

Sehr seltene Fälle betreffen weniger als 1 von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen. Das heißt, dass von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen, mindestens 9.999 diese Nebenwirkungen vermutlich nicht haben werden.

Diese umfassen:

- Angioneurotische Ödeme (Schwellungen im Bereich des Gesichtes, der Zunge und Luftröhre, die zu schweren Atemproblemen führen können), Stevens-Johnson-Syndrom (schwerwiegende Blasenbildung auf der Haut, im Mund, den Augen und im Genitalbereich), Erythema multiforme (fleckiger, roter Hautausschlag). Eine Erhöhung oder Erniedrigung des Blutzuckerspiegels wurde ebenfalls beobachtet (Wenn Sie Diabetiker sind, müssen Sie Ihren Blutzuckerspiegel weiterhin genau überwachen).

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Nebenwirkungen haben. Dieser wird dann über die weitere Vorgehensweise entscheiden.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST {HANDELSNAME} 20 MG AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen {HANDELSNAME} 20 mg nach dem auf dem Blister und Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Sie dürfen {HANDELSNAME} 20 mg nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Zeichen für eine Qualitätsminderung bemerken.

Arzneimittel dürfen nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie Arzneimittel zu entsorgen sind, wenn Sie sie nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was {HANDELSNAME} 20 mg enthält

Der Wirkstoff von {HANDELSNAME} ist Atorvastatin. Eine Tablette enthält 20 mg Atorvastatin als Atorvastatin-Hemicalcium.

{HANDELSNAME}-Tabletten enthalten als sonstige Bestandteile Calciumcarbonat, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Polysorbat 80, Hypromellose und Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

Der Filmüberzug von {HANDELSNAME} enthält Hypromellose, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Simeticon, Macrogol-Stearat, Sorbinsäure (Ph.Eur.) und Candellilawachs.

Wie {HANDELSNAME} 20 mg aussieht und Inhalt der Packung

{HANDELSNAME} sind weiße, ovale Filmtabletten mit der Prägung „20“ auf der einen und „PD156“ auf der anderen Seite.

{HANDELSNAME} 20 mg ist in Blisterpackungen mit 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 und 100 Filmtabletten sowie in Klinikpackungen zu 200 (10 x 20) oder 500 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

Hersteller

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Österreich	Sortis
Belgien	Lipitor
Dänemark	Zarator
Finland	Lipitor
Deutschland	Sortis
Griechenland	Lipitor
Italien	Xarator
Luxembourg	Lipitor
Portugal	Zarator
Niederlande	Lipitor
Spanien	Zarator
Schweden	Lipitor

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt am { MM/JJJJ }

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

{HANDELSNAME} 40 mg Filmtabletten

Atorvastatin-Hemicalcium

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]> *[For referral procedures]*

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist {HANDELSNAME} 40 mg und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von {HANDELSNAME} 40 mg beachten?
3. Wie ist {HANDELSNAME} 40 mg einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist {HANDELSNAME} 40 mg aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST {HANDELSNAME} 40 MG UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

{HANDELSNAME} gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Statine bekannt sind und die Blutfette (Lipide) regulieren.

{HANDELSNAME} wird angewendet, um die Blutfette zu verringern, die als Cholesterin oder Triglyceride bezeichnet werden, falls eine fettarme Ernährung und eine Umstellung des Lebensstils alleine nicht ausreichen. {HANDELSNAME} kann auch zur Verringerung des Risikos von Herzkrankheiten bei normalen Cholesterinwerten angewendet werden. Während der Behandlung muss die übliche cholesterinbewusste Ernährung fortgeführt werden.

Cholesterin ist eine natürlicherweise im Körper vorhandene Substanz, die für das normale Wachstum notwendig ist. Wenn jedoch zu viel Cholesterin in Ihrem Blut vorhanden ist, kann es sich an den Wänden der Blutgefäße ablagern, die dadurch möglicherweise verstopfen. Dies ist eine der häufigsten Ursachen für Herzkrankheiten. Man weiß, dass erhöhte Cholesterinwerte das Risiko für Herzkrankheiten erhöhen. Andere Faktoren, die das Risiko für Herzkrankheiten erhöhen können, sind beispielsweise hoher Blutdruck, Diabetes mellitus, Übergewicht, Bewegungsmangel, Rauchen oder Herzkrankheiten bei Familienmitgliedern.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON {HANDELSNAME} 40 MG BEACHTEN?

{HANDELSNAME} 40 mg darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen {HANDELSNAME}, andere Arzneimittel, die die Blutfettwerte verringern oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (siehe Abschnitt 6),
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben oder hatten,
- wenn bei Ihnen im Leberfunktionstest unerklärbare Veränderungen der Leberwerten aufgetreten sind,

- wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind und keine ausreichende Schwangerschaftsverhütung betreiben,
- wenn Sie schwanger sind, schwanger werden möchten oder stillen,
- wenn Sie an einer Erkrankung der Skelettmuskulatur leiden, die man als Myopathie bezeichnet (wiederholte oder unklare Muskelbeschwerden oder –schmerzen).

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von {HANDELSNAME} 40 mg ist erforderlich

Im Folgenden werden Gründe genannt, aus denen {HANDELSNAME} für Sie nicht geeignet sein könnte:

- wenn Sie Probleme mit den Nieren haben,
- wenn Sie an einer Unterfunktion der Schilddrüse leiden (Hypothyreose),
- wenn sie wiederholte oder unklare Muskelbeschwerden oder –schmerzen hatten, oder bei Ihnen oder in Ihrer Familie Muskelerkrankungen aufgetreten sind
- wenn bei Ihnen Muskelerkrankungen im Zusammenhang mit der Anwendung von anderen lipidsenkenden Arzneimitteln (z. B. anderen Statinen oder Arzneimitteln, die man als Fibrate bezeichnet) aufgetreten sind,
- wenn Sie regelmäßig größere Mengen Alkohol trinken,
- wenn Sie Lebererkrankungen in der eigenen Vorgeschichte haben,
- wenn Sie älter als 70 Jahre sind.
- Falls Ihr Arzt Ihnen gesagt hat, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegen bestimmte Zuckerarten leiden, fragen Sie ihn, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Wenn einer dieser Gründe auf Sie zutrifft wird Ihr Arzt vor und möglicherweise auch während Ihrer {HANDELSNAME}-Behandlung Blutuntersuchungen durchführen, um Ihr Risiko für Nebenwirkungen an der Muskulatur abschätzen zu können.

Bei Einnahme mit anderen Arzneimitteln

Es gibt einige andere Arzneimittel, bei denen es zu Wechselwirkungen mit {HANDELSNAME} kommen kann:

- Arzneimittel, die Ihr Immunsystem beeinflussen (z. B. Ciclosporin),
- einige Antibiotika oder Arzneimittel gegen Pilzinfektionen (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Rifampicin),
- andere Arzneimittel zur Regulierung der Blutfettwerte (z. B. Gemfibrozil, andere Fibrate, Nikotinsäurederivate, Colestipol),
- einige Calciumblocker gegen Angina pectoris oder hohen Blutdruck (z. B. Nifedipin oder Arzneimittel, die Ihren Herzschlag regulieren, wie Digoxin),
- einige Benzodiazepine gegen Angstattacken oder andere Zustände (z. B. Nefazodon),
- Proteasehemmer zur Behandlung von HIV-Infektionen.
- Zu den weiteren Arzneimitteln mit bekannten Wechselwirkungen mit {HANDELSNAME} zählen u. a. Warfarin (zur Verhinderung von Blutgerinnseln), orale Kontrazeptiva, Phenytoin (zur Krampfhemmung bei Epilepsie) und Antazida (aluminium- oder magnesiumhaltige Arzneimittel bei Magenverstimmung).

Bitte informieren Sie stets Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Möglichkeit von Wechselwirkungen besteht.

Bei Einnahme von {HANDELSNAME} 40 mg zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Grapefruitsaft

Trinken Sie nie mehr als ein oder zwei kleine Gläser Grapefruitsaft am Tag, da große Mengen an Grapefruitsaft die Wirkungen von {HANDELSNAME} verändern können.

Alkohol

Vermeiden Sie übermäßigen Alkoholkonsum während Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Genauere Angaben siehe Abschnitt 2: „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von {HANDELSNAME} 40 mg ist erforderlich“.

Schwangerschaft

Nehmen Sie {HANDELSNAME} nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder glauben schwanger zu sein oder wenn Sie schwanger werden wollen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine ausreichende Schwangerschaftsverhütung betreiben.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Stillzeit

Wenn Sie stillen, dürfen Sie {HANDELSNAME} nicht einnehmen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Sie sollten kein Fahrzeug lenken, falls dieses Arzneimittel Ihre Verkehrstüchtigkeit beeinflusst. Sie sollten keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, falls Ihre Fähigkeit diese zu bedienen durch dieses Arzneimittel beeinträchtigt ist.

3. WIE IST {HANDELSNAME} 40 MG EINZUNEHMEN?

Die übliche Anfangsdosierung von {HANDELSNAME} beträgt 10 mg einmal täglich. Diese kann bei Bedarf von Ihrem Arzt erhöht werden, bis Sie die Dosis erhalten, die Sie benötigen. Ihr Arzt wird die Dosierung in Zeitabständen von 4 Wochen oder mehr anpassen. Die Höchstdosis von {HANDELSNAME} beträgt 80 mg einmal täglich.

Die {HANDELSNAME}-Tabletten müssen unzerkaut mit reichlich Wasser geschluckt werden. Die Einnahme kann zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Sie sollten aber versuchen, Ihre Tablette jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen.

Nehmen Sie {HANDELSNAME} 40 mg immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Ihr Arzt wird Sie vor Behandlungsbeginn auf eine cholesterinarme Ernährung umstellen, die Sie auch während der Therapie mit {HANDELSNAME} 40 mg beibehalten sollen.

Die Dauer der Behandlung mit {HANDELSNAME} 40 mg wird von Ihrem Arzt bestimmt.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von {HANDELSNAME} 40 mg zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge von {HANDELSNAME} 40 mg eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viele {HANDELSNAME}-Tabletten (mehr als Ihre übliche Tagesdosis) eingenommen haben, fragen Sie bei Ihrem Arzt oder dem nächstgelegenen Krankenhaus um Rat.

Wenn Sie die Einnahme von {HANDELSNAME} 40 mg vergessen haben

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, nehmen Sie einfach zum üblichen Zeitpunkt die nächste Dosis ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Einnahme auszugleichen.

Wenn Sie die Einnahme von {HANDELSNAME} 40 mg abbrechen

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann {HANDELSNAME} 40 mg Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Die folgenden Nebenwirkungen sind bedeutsam und erfordern beim Auftreten eine sofortige Behandlungsmaßnahme:

- Angioneurotische Ödeme (Schwellungen im Bereich des Gesichtes, der Zunge und Luftröhre, die zu schweren Atemproblemen führen können). Dies ist eine sehr seltene Reaktion, die schwerwiegend sein kann, falls sie auftritt. Sie müssen sofort Ihren Arzt benachrichtigen, wenn Sie dies feststellen.
- Gelegentlich kam es bei Patienten zu einem Muskelschwund oder einer Muskelentzündung und sehr selten entwickelte sich hieraus eine schwerwiegende, möglicherweise lebensbedrohliche Erkrankung, die Rhabdomyolyse genannt wird. Wenn Sie eine Muskelschwäche, Empfindlichkeit oder Schmerzen in der Muskulatur verspüren und besonders, wenn Sie sich gleichzeitig unwohl fühlen oder erhöhte Temperatur haben, nehmen Sie {HANDELSNAME} nicht mehr weiter ein und benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt.

Sehr seltene Fälle bedeutet hierbei weniger als 1 von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen. Das heißt, dass von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen, 9.999 diese Nebenwirkungen vermutlich nicht haben werden.

- Wenn Sie Probleme mit unerwarteten oder ungewöhnlichen Blutungen oder Blutergüssen haben, kann dies auf Leberschäden hinweisen. Dann müssen Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt aufsuchen.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Wie alle Arzneimittel kann {HANDELSNAME} bei einigen Personen zu Nebenwirkungen führen. Häufige Fälle betreffen hierbei mindestens 100 von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen. Das heißt, dass von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen, bis zu 9.900 diese Nebenwirkungen vermutlich nicht haben werden.

Diese umfassen:

- Übelkeit, Bauchschmerzen, Verstopfung, Blähungen, Verdauungsstörungen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schwächegefühl, Durchfall, Schlaflosigkeit, Benommenheit, Schmerzen im Brustkorb, allergische Reaktionen, Taubheitsgefühl, Gelenk- und Rückenschmerzen, Kraftlosigkeit, Wassereinlagerungen in Armen oder Beinen, Juckreiz.

Weitere, weniger häufige Nebenwirkungen wurden bei einigen Patienten beobachtet, die {HANDELSNAME} oder andere Arzneimittel der gleichen Art einnehmen. Nicht alle derartige Reaktionen waren notwendigerweise mit der Anwendung dieser Arzneimittel verbunden. Gelegentliche Fälle betreffen hierbei weniger als 100 von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen. Dies heißt, dass von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen, mindestens 9.900 diese Nebenwirkungen vermutlich nicht haben.

Diese umfassen:

- Anorexie (Appetitlosigkeit), Taubheit oder Kribbeln in den Fingern und Zehen, Erbrechen, Hautausschlag, Muskelkrämpfe, unerwartete Blutungen oder Blutergüsse, Ohrgeräusche und / oder Geräusche im Kopf, Gewichtszunahme, Gedächtnisverlust, Nesselsucht, Unwohlsein, Impotenz, Haarausfall, Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse, was zu Magenschmerzen führt).

Seltene Fälle betreffen weniger als 10 von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen. Das heißt, dass von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen, mindestens 9.990 diese Nebenwirkungen vermutlich nicht haben werden.

Diese umfassen:

- Herabgesetzte Empfindung der Haut auf leichte Berührungsreize oder Schmerzen, Druckempfindlichkeit der Muskeln, blasiger Hautausschlag, periphere Ödeme (z. B.

geschwollene Knöchel), Hepatitis (Leberentzündung), Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut oder des Weißen im Auge), Rhabdomyolyse (starke Muskelschmerzen und Schwächegefühl, oft in Verbindung mit Fieber).

Sehr seltene Fälle betreffen weniger als 1 von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen. Das heißt, dass von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen, mindestens 9.999 diese Nebenwirkungen vermutlich nicht haben werden.

Diese umfassen:

- Angioneurotische Ödeme (Schwellungen im Bereich des Gesichtes, der Zunge und Luftröhre, die zu schweren Atemproblemen führen können), Stevens-Johnson-Syndrom (schwerwiegende Blasenbildung auf der Haut, im Mund, den Augen und im Genitalbereich), Erythema multiforme (fleckiger, roter Hautausschlag). Eine Erhöhung oder Erniedrigung des Blutzuckerspiegels wurde ebenfalls beobachtet (Wenn Sie Diabetiker sind, müssen Sie Ihren Blutzuckerspiegel weiterhin genau überwachen).

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Nebenwirkungen haben. Dieser wird dann über die weitere Vorgehensweise entscheiden.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST {HANDELSNAME} 40 MG AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen {HANDELSNAME} 40 mg nach dem auf dem Blister und Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Sie dürfen {HANDELSNAME} 40 mg nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Zeichen für eine Qualitätsminderung bemerken.

Arzneimittel dürfen nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie Arzneimittel zu entsorgen sind, wenn Sie sie nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was {HANDELSNAME} 40 mg enthält

Der Wirkstoff von {HANDELSNAME} ist Atorvastatin. Eine Tablette enthält 40 mg Atorvastatin als Atorvastatin-Hemicalcium.

{HANDELSNAME}-Tabletten enthalten als sonstige Bestandteile Calciumcarbonat, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Polysorbat 80, Hypromellose und Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

Der Filmüberzug von {HANDELSNAME} enthält Hypromellose, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Simeticon, Macrogol-Stearat, Sorbinsäure (Ph.Eur.) und Candellilawachs.

Wie {HANDELSNAME} 40 mg aussieht und Inhalt der Packung

{HANDELSNAME} sind weiße, ovale Filmtabletten mit der Prägung „40“ auf der einen und „PD157“ auf der anderen Seite.

{HANDELSNAME} 40 mg ist in Blisterpackungen mit 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 und 100 Filmtabletten sowie in Klinikpackungen zu 200 (10 x 20) oder 500 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

Hersteller

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Österreich	Sortis
Belgien	Lipitor
Dänemark	Zarator
Finland	Lipitor
Deutschland	Sortis
Griechenland	Lipitor
Italien	Xarator
Luxembourg	Lipitor
Portugal	Zarator
Niederlande	Lipitor
Spanien	Zarator
Schweden	Lipitor

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt am { MM/JJJJ }

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

{HANDELSNAME} 80 mg Filmtabletten

Atorvastatin-Hemicalcium

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]> *[For referral procedures]*

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist {HANDELSNAME} 80 mg und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von {HANDELSNAME} 80 mg beachten?
3. Wie ist {HANDELSNAME} 80 mg einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist {HANDELSNAME} 80 mg aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST {HANDELSNAME} 80 MG UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

{HANDELSNAME} gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Statine bekannt sind und die Blutfette (Lipide) regulieren.

{HANDELSNAME} wird angewendet, um die Blutfette zu verringern, die als Cholesterin oder Triglyceride bezeichnet werden, falls eine fettarme Ernährung und eine Umstellung des Lebensstils alleine nicht ausreichen. {HANDELSNAME} kann auch zur Verringerung des Risikos von Herzkrankheiten bei normalen Cholesterinwerten angewendet werden. Während der Behandlung muss die übliche cholesterinbewusste Ernährung fortgeführt werden.

Cholesterin ist eine natürlicherweise im Körper vorhandene Substanz, die für das normale Wachstum notwendig ist. Wenn jedoch zu viel Cholesterin in Ihrem Blut vorhanden ist, kann es sich an den Wänden der Blutgefäße ablagern, die dadurch möglicherweise verstopfen. Dies ist eine der häufigsten Ursachen für Herzkrankheiten. Man weiß, dass erhöhte Cholesterinwerte das Risiko für Herzkrankheiten erhöhen. Andere Faktoren, die das Risiko für Herzkrankheiten erhöhen können, sind beispielsweise hoher Blutdruck, Diabetes mellitus, Übergewicht, Bewegungsmangel, Rauchen oder Herzkrankheiten bei Familienmitgliedern.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON {HANDELSNAME} 80 MG BEACHTEN?

{HANDELSNAME} 80 mg darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen {HANDELSNAME}, andere Arzneimittel, die die Blutfettwerte verringern oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (siehe Abschnitt 6),
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben oder hatten,
- wenn bei Ihnen im Leberfunktionstest unerklärbare Veränderungen der Leberwerten aufgetreten sind,

- wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind und keine ausreichende Schwangerschaftsverhütung betreiben,
- wenn Sie schwanger sind, schwanger werden möchten oder stillen,
- wenn Sie an einer Erkrankung der Skelettmuskulatur leiden, die man als Myopathie bezeichnet (wiederholte oder unklare Muskelbeschwerden oder –schmerzen).

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von {HANDELSNAME} 80 mg ist erforderlich

Im Folgenden werden Gründe genannt, aus denen {HANDELSNAME} für Sie nicht geeignet sein könnte:

- wenn Sie Probleme mit den Nieren haben,
- wenn Sie an einer Unterfunktion der Schilddrüse leiden (Hypothyreose),
- wenn sie wiederholte oder unklare Muskelbeschwerden oder –schmerzen hatten, oder bei Ihnen oder in Ihrer Familie Muskelerkrankungen aufgetreten sind
- wenn bei Ihnen Muskelerkrankungen im Zusammenhang mit der Anwendung von anderen lipidsenkenden Arzneimitteln (z. B. anderen Statinen oder Arzneimitteln, die man als Fibrate bezeichnet) aufgetreten sind,
- wenn Sie regelmäßig größere Mengen Alkohol trinken,
- wenn Sie Lebererkrankungen in der eigenen Vorgeschichte haben,
- wenn Sie älter als 70 Jahre sind.
- Falls Ihr Arzt Ihnen gesagt hat, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegen bestimmte Zuckerarten leiden, fragen Sie ihn, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Wenn einer dieser Gründe auf Sie zutrifft wird Ihr Arzt vor und möglicherweise auch während Ihrer {HANDELSNAME}-Behandlung Blutuntersuchungen durchführen, um Ihr Risiko für Nebenwirkungen an der Muskulatur abschätzen zu können.

Bei Einnahme mit anderen Arzneimitteln

Es gibt einige andere Arzneimittel, bei denen es zu Wechselwirkungen mit {HANDELSNAME} kommen kann:

- Arzneimittel, die Ihr Immunsystem beeinflussen (z. B. Ciclosporin),
- einige Antibiotika oder Arzneimittel gegen Pilzinfektionen (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Rifampicin),
- andere Arzneimittel zur Regulierung der Blutfettwerte (z. B. Gemfibrozil, andere Fibrate, Nikotinsäurederivate, Colestipol),
- einige Calciumblocker gegen Angina pectoris oder hohen Blutdruck (z. B. Nifedipin oder Arzneimittel, die Ihren Herzschlag regulieren, wie Digoxin),
- einige Benzodiazepine gegen Angstattacken oder andere Zustände (z. B. Nefazodon),
- Proteasehemmer zur Behandlung von HIV-Infektionen.
- Zu den weiteren Arzneimitteln mit bekannten Wechselwirkungen mit {HANDELSNAME} zählen u. a. Warfarin (zur Verhinderung von Blutgerinnseln), orale Kontrazeptiva, Phenytoin (zur Krampfhemmung bei Epilepsie) und Antazida (aluminium- oder magnesiumhaltige Arzneimittel bei Magenverstimmung).

Bitte informieren Sie stets Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Möglichkeit von Wechselwirkungen besteht.

Bei Einnahme von {HANDELSNAME} 80 mg zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Grapefruitsaft

Trinken Sie nie mehr als ein oder zwei kleine Gläser Grapefruitsaft am Tag, da große Mengen an Grapefruitsaft die Wirkungen von {HANDELSNAME} verändern können.

Alkohol

Vermeiden Sie übermäßigen Alkoholkonsum während Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Genauere Angaben siehe Abschnitt 2: „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von {HANDELSNAME} 80 mg ist erforderlich“.

Schwangerschaft

Nehmen Sie {HANDELSNAME} nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder glauben schwanger zu sein oder wenn Sie schwanger werden wollen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine ausreichende Schwangerschaftsverhütung betreiben.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Stillzeit

Wenn Sie stillen, dürfen Sie {HANDELSNAME} nicht einnehmen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Sie sollten kein Fahrzeug lenken, falls dieses Arzneimittel Ihre Verkehrstüchtigkeit beeinflusst. Sie sollten keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, falls Ihre Fähigkeit diese zu bedienen durch dieses Arzneimittel beeinträchtigt ist.

3. WIE IST {HANDELSNAME} 80 MG EINZUNEHMEN?

Die übliche Anfangsdosierung von {HANDELSNAME} beträgt 10 mg einmal täglich. Diese kann bei Bedarf von Ihrem Arzt erhöht werden, bis Sie die Dosis erhalten, die Sie benötigen. Ihr Arzt wird die Dosierung in Zeitabständen von 4 Wochen oder mehr anpassen. Die Höchstdosis von {HANDELSNAME} beträgt 80 mg einmal täglich.

Die {HANDELSNAME}-Tabletten müssen unzerkaut mit reichlich Wasser geschluckt werden. Die Einnahme kann zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Sie sollten aber versuchen, Ihre Tablette jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen.

Nehmen Sie {HANDELSNAME} 80 mg immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Ihr Arzt wird Sie vor Behandlungsbeginn auf eine cholesterinarme Ernährung umstellen, die Sie auch während der Therapie mit {HANDELSNAME} 80 mg beibehalten sollen.

Die Dauer der Behandlung mit {HANDELSNAME} 80 mg wird von Ihrem Arzt bestimmt.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von {HANDELSNAME} 80 mg zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge von {HANDELSNAME} 80 mg eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viele {HANDELSNAME}-Tabletten (mehr als Ihre übliche Tagesdosis) eingenommen haben, fragen Sie bei Ihrem Arzt oder dem nächstgelegenen Krankenhaus um Rat.

Wenn Sie die Einnahme von {HANDELSNAME} 80 mg vergessen haben

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, nehmen Sie einfach zum üblichen Zeitpunkt die nächste Dosis ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Einnahme auszugleichen.

Wenn Sie die Einnahme von {HANDELSNAME} 80 mg abbrechen

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann {HANDELSNAME} 80 mg Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Die folgenden Nebenwirkungen sind bedeutsam und erfordern beim Auftreten eine sofortige Behandlungsmaßnahme:

- Angioneurotische Ödeme (Schwellungen im Bereich des Gesichtes, der Zunge und Luftröhre, die zu schweren Atemproblemen führen können). Dies ist eine sehr seltene Reaktion, die schwerwiegend sein kann, falls sie auftritt. Sie müssen sofort Ihren Arzt benachrichtigen, wenn Sie dies feststellen.
- Gelegentlich kam es bei Patienten zu einem Muskelschwund oder einer Muskelentzündung und sehr selten entwickelte sich hieraus eine schwerwiegende, möglicherweise lebensbedrohliche Erkrankung, die Rhabdomyolyse genannt wird. Wenn Sie eine Muskelschwäche, Empfindlichkeit oder Schmerzen in der Muskulatur verspüren und besonders, wenn Sie sich gleichzeitig unwohl fühlen oder erhöhte Temperatur haben, nehmen Sie {HANDELSNAME} nicht mehr weiter ein und benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt.

Sehr seltene Fälle bedeutet hierbei weniger als 1 von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen. Das heißt, dass von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen, 9.999 diese Nebenwirkungen vermutlich nicht haben werden.

- Wenn Sie Probleme mit unerwarteten oder ungewöhnlichen Blutungen oder Blutergüssen haben, kann dies auf Leberschäden hinweisen. Dann müssen Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt aufsuchen.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Wie alle Arzneimittel kann {HANDELSNAME} bei einigen Personen zu Nebenwirkungen führen. Häufige Fälle betreffen hierbei mindestens 100 von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen. Das heißt, dass von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen, bis zu 9.900 diese Nebenwirkungen vermutlich nicht haben werden.

Diese umfassen:

- Übelkeit, Bauchschmerzen, Verstopfung, Blähungen, Verdauungsstörungen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schwächegefühl, Durchfall, Schlaflosigkeit, Benommenheit, Schmerzen im Brustkorb, allergische Reaktionen, Taubheitsgefühl, Gelenk- und Rückenschmerzen, Kraftlosigkeit, Wassereinlagerungen in Armen oder Beinen, Juckreiz.

Weitere, weniger häufige Nebenwirkungen wurden bei einigen Patienten beobachtet, die {HANDELSNAME} oder andere Arzneimittel der gleichen Art einnehmen. Nicht alle derartige Reaktionen waren notwendigerweise mit der Anwendung dieser Arzneimittel verbunden. Gelegentliche Fälle betreffen hierbei weniger als 100 von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen. Dies heißt, dass von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen, mindestens 9.900 diese Nebenwirkungen vermutlich nicht haben.

Diese umfassen:

- Anorexie (Appetitlosigkeit), Taubheit oder Kribbeln in den Fingern und Zehen, Erbrechen, Hautausschlag, Muskelkrämpfe, unerwartete Blutungen oder Blutergüsse, Ohrgeräusche und / oder Geräusche im Kopf, Gewichtszunahme, Gedächtnisverlust, Nesselsucht, Unwohlsein, Impotenz, Haarausfall, Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse, was zu Magenschmerzen führt).

Seltene Fälle betreffen weniger als 10 von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen. Das heißt, dass von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen, mindestens 9.990 diese Nebenwirkungen vermutlich nicht haben werden.

Diese umfassen:

- Herabgesetzte Empfindung der Haut auf leichte Berührungsreize oder Schmerzen, Druckempfindlichkeit der Muskeln, blasiger Hautausschlag, periphere Ödeme (z. B. geschwellene Knöchel), Hepatitis (Leberentzündung), Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut oder des Weißen im Auge), Rhabdomyolyse (starke Muskelschmerzen und Schwächegefühl, oft in Verbindung mit Fieber).

Sehr seltene Fälle betreffen weniger als 1 von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen. Das heißt, dass von 10.000 Patienten, die {HANDELSNAME} einnehmen, mindestens 9.999 diese Nebenwirkungen vermutlich nicht haben werden.

Diese umfassen:

- Angioneurotische Ödeme (Schwellungen im Bereich des Gesichtes, der Zunge und Luftröhre, die zu schweren Atemproblemen führen können), Stevens-Johnson-Syndrom (schwerwiegende Blasenbildung auf der Haut, im Mund, den Augen und im Genitalbereich), Erythema multiforme (fleckiger, roter Hautausschlag). Eine Erhöhung oder Erniedrigung des Blutzuckerspiegels wurde ebenfalls beobachtet (Wenn Sie Diabetiker sind, müssen Sie Ihren Blutzuckerspiegel weiterhin genau überwachen).

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Nebenwirkungen haben. Dieser wird dann über die weitere Vorgehensweise entscheiden.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST {HANDELSNAME} 80 MG AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen {HANDELSNAME} 80 mg nach dem auf dem Blister und Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Sie dürfen {HANDELSNAME} 80 mg nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Zeichen für eine Qualitätsminderung bemerken.

Arzneimittel dürfen nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie Arzneimittel zu entsorgen sind, wenn Sie sie nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was {HANDELSNAME} 80 mg enthält

Der Wirkstoff von {HANDELSNAME} ist Atorvastatin. Eine Tablette enthält 80 mg Atorvastatin als Atorvastatin-Hemicalcium.

{HANDELSNAME}-Tabletten enthalten als sonstige Bestandteile Calciumcarbonat, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Polysorbat 80, Hypromellose und Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

Der Filmüberzug von {HANDELSNAME} enthält Hypromellose, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Simeticon, Macrogol-Stearat und Sorbinsäure (Ph.Eur.).

Wie {HANDELSNAME} 80 mg aussieht und Inhalt der Packung

{HANDELSNAME} sind weiße, ovale Filmtabletten mit der Prägung „80“ auf der einen und „PD158“ auf der anderen Seite.

{HANDELSNAME} 80 mg ist in Blisterpackungen mit 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 und 100 Filmtabletten sowie in Klinikpackungen zu 200 (10 x 20) oder 500 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

Hersteller

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Österreich	Sortis
Belgien	Lipitor
Dänemark	Zarator
Finland	Lipitor
Deutschland	Sortis
Griechenland	Lipitor
Italien	Xarator
Luxembourg	Lipitor
Portugal	Zarator
Niederlande	Lipitor
Spanien	Zarator
Schweden	Lipitor

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt am { MM/JJJJ }