

## **Anhang III**

### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage**

Hinweis: Diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage liegen in der zum Zeitpunkt der Entscheidung der Kommission gültigen Version vor.

Nach der Entscheidung der Kommission werden die zuständigen Behörden in den Mitgliedstaaten in Verbindung mit dem Referenzmitgliedstaat die Produktinformationen je nach Erforderlichkeit aktualisieren. Diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage geben daher nicht zwingend den aktuellen Wortlaut wieder.

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

LIPITOR und zugehörige Namen (siehe Annex I) 10 mg Filmtabletten  
LIPITOR und zugehörige Namen (siehe Annex I) 20 mg Filmtabletten  
LIPITOR und zugehörige Namen (siehe Annex I) 40 mg Filmtabletten  
LIPITOR und zugehörige Namen (siehe Annex I) 80 mg Filmtabletten  
[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Hemicalcium (1,5 H<sub>2</sub>O)).  
Jede Filmtablette enthält 20 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Hemicalcium (1,5 H<sub>2</sub>O)).  
Jede Filmtablette enthält 40 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Hemicalcium (1,5 H<sub>2</sub>O)).  
Jede Filmtablette enthält 80 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Hemicalcium (1,5 H<sub>2</sub>O)).

Sonstige Bestandteile:  
[ist national auszufüllen]

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

[ist national auszufüllen]

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Hypercholesterinämie

Die Anwendung von {Name (Phantasiebezeichnung)} 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 IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.

{Name (Phantasiebezeichnung)} 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

### Dosierung

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

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

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

### Primäre Hypercholesterinämie und Kombinierte (Gemischte) Hyperlipidämie

In der überwiegenden Anzahl sprechen die Patienten auf 1-mal täglich {Name (Phantasiebezeichnung)} 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 {Name (Phantasiebezeichnung)} 10 mg täglich. Anpassungen der Dosierung sollten individuell in Abständen von 4 Wochen bis zu einer Dosierung von täglich 40 mg durchgeführt werden. Danach kann entweder die Dosierung bis auf maximal 80 mg täglich erhöht oder einmal täglich 40 mg Atorvastatin mit einem gallensäurebindenden Ionenaustauscherharz kombiniert werden.

### Homozygote Familiäre Hypercholesterinämie

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

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

### Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen

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

### Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

### Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

{Name (Phantasiebezeichnung)} sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vorsichtig eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). {Name (Phantasiebezeichnung)} ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.3).

### Anwendung bei älteren Patienten

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

### Anwendung bei Kindern

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.

### Art der Anwendung

{Name (Phantasiebezeichnung)} ist zum Einnehmen. Die jeweilige Tagesdosis an Atorvastatin wird auf einmal verabreicht. Die Einnahme kann zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten vorgenommen werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

{Name (Phantasiebezeichnung)} ist kontraindiziert bei Patienten

- mit Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, dauerhafter Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes
- in der Schwangerschaft, während der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Empfängnisverhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.6)

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

### Einfluss auf die Leber

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

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

### SPARCL-Studie (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)

In einer Post-hoc-Analyse von Schlaganfall-Subtypen bei Patienten ohne KHK, die kürzlich einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten hatten, zeigte sich im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine höhere Inzidenz von hämorrhagischen Schlaganfällen bei den Patienten, die die Therapie mit 80 mg Atorvastatin begannen. Das erhöhte Risiko war besonders ausgeprägt bei Patienten, die bei Aufnahme in die Studie einen hämorrhagischen Schlaganfall oder einen lakunären Infarkt in der Anamnese hatten. Für Patienten mit einem hämorrhagischen Schlaganfall oder einem lakunären Infarkt in der Anamnese ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis der 80-mg-Dosierung von Atorvastatin ungeklärt, und das

mögliche Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls sollte vor Behandlungsbeginn sorgfältig bedacht werden (siehe Abschnitt 5.1).

### Einfluss auf die Skelettmuskulatur

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

### Untersuchung vor Behandlungsbeginn

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

- Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- Hypothyreose
- Erbliche Myopathien in der Eigen- oder Familienanamnese
- Muskulär-toxische Komplikationen im Zusammenhang mit der Gabe eines Statins oder Fibrates in der Anamnese
- Lebererkrankungen in der Vorgeschichte und/oder erheblicher Alkoholkonsum
- Ältere Patienten (>70 Jahre). Bei diesen sollte die Notwendigkeit einer solchen Messung erwogen werden, wenn weitere prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer Rhabdomyolyse vorliegen
- Umstände, bei denen eine Erhöhung der Plasmaspiegel eintreten kann, wie beispielsweise Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5) und spezielle Patientengruppen einschließlich genetische Subpopulationen (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

### Kreatinkinase-Bestimmung

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

### Überwachung während der Therapie

- **Die Patienten müssen aufgefordert werden, Schmerzen, Krämpfe oder Schwäche der Skelettmuskeln umgehend zu berichten, speziell, wenn diese mit allgemeinem Unwohlsein oder Fieber einhergehen.**
- **Wenn solche Symptome während der Behandlung mit Atorvastatin auftreten, sollte die CK-Aktivität gemessen werden. Wenn diese wesentlich (>5-Fache des oberen Normwertes) erhöht ist, sollte die Therapie abgebrochen werden.**
- **Bei anhaltenden und starken Muskelbeschwerden sollte auch dann ein Abbruch der Therapie erwogen werden, wenn die CK-Werte nicht wesentlich erhöht sind ( $\leq$ 5-Fache des oberen Normwertes).**

- **Wenn die Symptome abgeklungen und die CK-Werte auf ein normales Niveau gesunken sind, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Atorvastatin oder einem anderen Statin in der niedrigsten Dosierung und mit engmaschiger Überwachung erwogen werden.**
- **Die Therapie mit Atorvastatin muss abgebrochen werden, falls klinisch signifikante CK-Konzentrationen im Serum auftreten (>10-Fache des oberen Normwertes) oder falls eine Rhabdomyolyse diagnostiziert oder vermutet wird.**

#### Gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln

Die Gefahr einer Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn Atorvastatin zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen können, wie z. B. starke Hemmer von CYP3A4 oder Transportproteinen (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol und bestimmte HIV-Protease-Inhibitoren einschließlich Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir usw.). Darüberhinaus kann die Gefahr einer Myopathie erhöht sein bei gleichzeitiger Anwendung von Gemfibrozil und anderen Fibraten, Erythromycin, Niacin und Ezetimib. Wenn möglich, sollten alternative (nicht interagierende) Therapiemaßnahmen statt dieser Arzneimittel in Erwägung gezogen werden.

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

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

#### Interstitielle Lungenkrankheit

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

#### Sonstige Bestandteile

{Name (Phantasiebezeichnung)} enthält Lactose. 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**

#### Auswirkungen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf Atorvastatin

Atorvastatin wird durch das Cytochrom-P 450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4) metabolisiert und ist ein Substrat von Transportproteinen, z. B. dem hepatischen Aufnahme-Transportprotein OATP1B1. Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Hemmstoffe von CYP3A4 oder von Transportproteinen sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und einem erhöhten Myopathierisiko führen. Auch bei der gleichzeitigen Gabe von Atorvastatin zusammen mit anderen Arzneimitteln, die ein Myopathie induzierendes Potenzial aufweisen, wie etwa Fibrate und Ezetimib, kann das Risiko erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4).

### Hemmstoffe von CYP3A4

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

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

### Induktoren von CYP3A4

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

### **Hemmstoffe von Transportproteinen**

**Hemmstoffe von Transportproteinen (z. B. Ciclosporin) können die systemische Exposition von Atorvastatin erhöhen (siehe Tabelle 1). Die Auswirkungen einer Hemmung von hepatischen Aufnahmetransportern auf die Konzentration von Atorvastatin in Hepatozyten sind nicht bekannt. Falls eine Komedikation nicht vermieden werden kann, wird eine Dosisreduktion und eine klinische Überwachung hinsichtlich der Wirksamkeit empfohlen (siehe Tabelle 1).**

### Gemfibrozil/Fibrate

Bei Monotherapie mit Fibraten treten gelegentlich muskuläre Störungen einschließlich Rhabdomyolyse auf. Bei gleichzeitiger Gabe von Fibraten und Atorvastatin kann das Risiko für das Auftreten derartiger Störungen erhöht sein. Falls eine Komedikation nicht vermieden werden kann, sollte die niedrigste zum Erreichen des Therapieziels notwendige Dosis von Atorvastatin angewendet werden und eine entsprechende Kontrolle des Patienten erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

### Ezetimib

Die alleinige Anwendung von Ezetimib wird mit dem Auftreten von muskulären Erscheinungen einschließlich Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht. Daher kann bei gleichzeitiger Anwendung von



Ezetimib und Atorvastatin das Risiko für das Auftreten derartiger Erscheinungen erhöht sein. Es wird eine entsprechende klinische Kontrolle des Patienten empfohlen.

### Colestipol

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

### Fusidinsäure

Interaktionsstudien mit Atorvastatin und Fusidinsäure wurden nicht durchgeführt. In den Erfahrungen nach Markteinführung wurden jedoch bei gleichzeitiger Gabe von Atorvastatin und Fusidinsäure, wie auch bei anderen Statinen, muskuläre Erscheinungen einschließlich Rhabdomyolyse berichtet. Der Mechanismus dieser Interaktion ist nicht bekannt. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht und ein vorübergehendes Aussetzen der Therapie mit Atorvastatin erwogen werden.

### Auswirkungen von Atorvastatin auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

#### Digoxin

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

#### Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Einnahme von {Name (Phantasiebezeichnung)} zusammen mit oralen Kontrazeptiva führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Norethisteron und Ethinyl-Estradiol.

#### Warfarin

In einer klinischen Studie bei Patienten unter einer Dauertherapie mit Warfarin führte die gleichzeitige Einnahme von 80 mg Atorvastatin Pfizer täglich und Warfarin zu einer geringen (ca. 1,7 Sekunden) Abnahme der Prothrombinzeit während der ersten 4 Behandlungstage, wobei die Prothrombinzeit innerhalb von 15 Tagen Anwendung von Atorvastatin Pfizer wieder Normalwerte erreichte. Obwohl nur sehr seltene Fälle einer klinisch signifikanten Wechselwirkung mit Antikoagulanzen berichtet wurden, sollte bei Patienten, die Antikoagulanzen vom Coumarin-Typ einnehmen, vor der ersten Anwendung von Atorvastatin und während der ersten Therapiephase die Prothrombinzeit so häufig bestimmt werden, dass sichergestellt ist, dass keine signifikante Änderung der Prothrombinzeit eintritt. Wenn dann eine stabile Prothrombinzeit gesichert ist, kann sie in den Abständen, wie sie für Patienten unter Antikoagulanzen vom Coumarin-Typ üblich ist, kontrolliert werden. Wenn die Dosis von Atorvastatin verändert oder die Therapie abgebrochen wird, sollte die gleiche Vorgehensweise gewählt werden. Bei Patienten ohne Antikoagulantientherapie wurde Atorvastatin nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit in Verbindung gebracht.

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

<b>Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel und Dosierung</b>	<b>Atorvastatin</b>		
	<b>Dosis (mg)</b>	<b>Veränderung der AUC<sup>a</sup></b>	<b>Klinische Empfehlungen<sup>b</sup></b>
Tipranivir 500 mg 2 x täglich/Ritonavir 200 mg 2 x täglich, 8 Tage (Tag 14 bis 21)	40 mg an Tag 1, 10 mg an Tag 20	↑ 9,4-fach	Falls eine Komedikation mit Atorvastatin notwendig ist, 10 mg Atorvastatin nicht überschreiten. Eine klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.
Ciclosporin 5,2 mg/kg/Tag, stabile Dosis	10 mg einmal täglich über 28 Tage	↑ 8,7-fach	
Lopinavir 400 mg 2 x täglich/Ritonavir 100 mg 2 x täglich, 14 Tage	20 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 5,9-fach	Falls eine Komedikation mit Atorvastatin notwendig ist, wird eine niedrigere Atorvastatin- Erhaltungsdosis empfohlen. Bei höheren Atorvastatin- Dosen als 20 mg wird eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Clarithromycin 500 mg 2 x täglich, 9 Tage	80 mg einmal täglich über 8 Tage	↑ 4,4-fach	
Saquinavir 400 mg 2 x täglich/Ritonavir (300 mg 2 x täglich von Tag 5 bis 7, Erhöhung auf 400 mg 2 x täglich an Tag 8), Tag 5 bis 18, jeweils 30 Minuten nach der Atorvastatin- Gabe	40 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 3,9-fach	Falls eine Komedikation mit Atorvastatin notwendig ist, wird eine niedrigere Atorvastatin- Erhaltungsdosis empfohlen. Bei höheren Atorvastatin- Dosen als 40 mg wird eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Darunavir 300 mg 2 x täglich/Ritonavir 100 mg 2 x täglich, 9 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 3,3-fach	
Itraconazol 200 mg 1 x täglich, 4 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 3,3-fach	
Fosamprenavir 700 mg 2 x täglich/Ritonavir 100 mg 2 x täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 2,5-fach	
Fosamprenavir 1400 mg 2 x täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	↑ 2,3-fach	
Nelfinavir 1250 mg 2 x täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 28 Tage	↑ 1,7-fach <sup>d</sup>	Keine besonderen Empfehlungen

Grapefruitsaft, 240 ml, einmal täglich <sup>c</sup>	40 mg als Einmalgabe	↑ 37 %	Große Mengen Grapefruitsaft und Atorvastatin sollten nicht gleichzeitig eingenommen werden.
Diltiazem 240 mg einmal täglich, 28 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 51 %	Nach Therapiebeginn oder Dosisanpassung von Diltiazem wird eine geeignete klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Erythromycin 500 mg 4 x täglich, 7 Tage	10 mg als Einmalgabe	↑ 33 % <sup>d</sup>	Es werden eine niedrigere Maximaldosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Amlodipin 10 mg als Einmalgabe	80 mg als Einmalgabe	↑ 18 %	Keine besonderen Empfehlungen
Cimetidin 300 mg 4 x täglich, 2 Wochen	10 mg einmal täglich über 4 Wochen	↓ weniger als 1 % <sup>d</sup>	Keine besonderen Empfehlungen
Antazidasuspension aus Magnesium- und Aluminiumhydroxid, 30 ml 4 x täglich, 2 Wochen	10 mg einmal täglich über 4 Wochen	↓ 35 % <sup>d</sup>	Keine besonderen Empfehlungen
Efavirenz 600 mg einmal täglich, 14 Tage	10 mg über 3 Tage	↓ 41 %	Keine besonderen Empfehlungen
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 7 Tage (gleichzeitige Verabreichung)	40 mg als Einmalgabe	↑ 30 %	Falls eine Komedikation notwendig ist, wird eine gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin zusammen mit Rifampicin unter klinischer Kontrolle empfohlen.
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 5 Tage (getrennte Verabreichung)	40 mg als Einmalgabe	↓ 80 %	
Gemfibrozil 600 mg 2 x täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 35 %	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Fenofibrat 160 mg einmal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 3 %	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.

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

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

<sup>c</sup> Enthält einen oder mehrere Inhaltsstoffe, die CYP3A4 hemmen, und kann die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen. Ein Glas Grapefruitsaft (240 ml) führte darüberhinaus zu einer 20,4%igen Abnahme der AUC des aktiven Orthohydroxy-Metaboliten. Große Mengen Grapefruitsaft (mehr als 1,2 Liter täglich über 5 Tage) erhöhten die AUC von Atorvastatin um das 2,5-Fache sowie die AUC der aktiven Bestandteile (Atorvastatin und Metabolite).

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

↑ = Anstieg; ↓ = Abnahme

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

Atorvastatin und Dosierung	Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel		
	Arzneimittel und Dosierung (mg)	Veränderung der AUC <sup>a</sup>	Klinische Empfehlungen
80 mg einmal täglich über 10 Tage	Digoxin 0,25 mg einmal täglich, 20 Tage	↑ 15 %	Patienten, die Digoxin einnehmen, sollten in geeigneter Weise überwacht werden.
40 mg einmal täglich über 22 Tage	Orale Kontrazeptiva einmal täglich, 2 Monate - Norethindron 1mg - Ethinylestradiol 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Keine besonderen Empfehlungen
80 mg einmal täglich über 15 Tage	<sup>b</sup> Phenazon 600 mg als Einmalgabe	↑ 3 %	Keine besonderen Empfehlungen

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

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

↑ = Anstieg; ↓ = Abnahme

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Frauen, die schwanger werden können

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

##### Schwangerschaft

{Name (Phantasiebezeichnung)} ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Sicherheit in der Schwangerschaft ist bisher nicht belegt. Bei schwangeren Frauen wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit Atorvastatin durchgeführt. Es liegen seltene Berichte über kongenitale Anomalien nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vor. In tierexperimentellen Studien hat sich eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Behandlung der Mutter mit Atorvastatin kann beim Fötus die Konzentration von Mevalonat, einem Vorprodukt der Cholesterinbiosynthese, verringern. Atherosklerose ist ein chronischer Prozess, und das übliche Absetzen einer lipidsenkenden Therapie während der Schwangerschaft sollte nur einen geringen Einfluss auf das Langzeitrisko einer primären Hypercholesterinämie haben.

Deshalb sollte {Name (Phantasiebezeichnung)} von schwangeren Frauen, von Frauen, die schwanger werden möchten oder glauben, schwanger zu sein, nicht angewendet werden. Für den Zeitraum der Schwangerschaft oder bis bekannt ist, dass keine Schwangerschaft vorliegt, sollte die Therapie mit {Name (Phantasiebezeichnung)} abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Stillzeit

Ob Atorvastatin oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übertreten, ist nicht bekannt. Bei Ratten wurden in der Milch ähnliche Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten wie im Plasma gemessen (siehe Abschnitt 5.3). Wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen sollten Frauen, die {Name (Phantasiebezeichnung)} einnehmen, ihre Säuglinge nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3). Atorvastatin Pfizer ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Fertilität

In tierexperimentellen Studien hatte Atorvastatin keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit von männlichen oder weiblichen Tieren (siehe Abschnitt 5.3).

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

{Name (Phantasiebezeichnung)} hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

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

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

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: ( $\leq 1/10.000$ ).

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Nasopharyngitis

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombopenie

#### Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: allergische Reaktionen

Sehr selten: anaphylaktische Reaktionen

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyperglykämie

Gelegentlich: Hypoglykämie, Gewichtszunahme, Anorexie

#### Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Alpträume, Schlaflosigkeit

### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Benommenheit, Parästhesien, Hypästhesien, Störung des Geschmacksempfindens, Amnesie

Selten: periphere Neuropathie

### Augenerkrankungen

Gelegentlich: verschwommenes Sehen

Selten: Sehstörungen

### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Sehr selten: Hörverlust

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

Häufig: pharyngolaryngeale Schmerzen, Nasenbluten

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Verstopfung, Blähungen, Dyspepsie, Übelkeit, Durchfall

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

### Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Hepatitis

Selten: Cholestase

Sehr selten: Leberversagen

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus, Alopezie

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

### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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

Gelegentlich: Nackenschmerzen, Muskelschwäche

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

### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Gynäkomastie

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden

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

### Untersuchungen

Häufig: veränderte Leberfunktionstests, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut

Gelegentlich: positiver Test auf weiße Blutzellen im Urin

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

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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Störung der Sexualfunktion
- Depressionen
- in Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4)

#### **4.9 Überdosierung**

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

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Regulierung der Lipidwerte, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer

ATC-Code: C10AA 05

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

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

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

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

nicht familiären Formen der Hypercholesterinämie sowie Gemischter Hyperlipidämie einschließlich Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus zu.

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

### Homozygote Familiäre Hypercholesterinämie

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

### Atherosklerose

In der REVERSAL-Studie („Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study“) wurde die Wirkung einer intensiven Lipidsenkung mit 80 mg Atorvastatin mit der Wirkung einer moderaten Lipidsenkung durch 40 mg Pravastatin auf die koronare Atherosklerose mittels intravaskulärem Ultraschall (IVUS) während einer Koronarangiographie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit verglichen. Die Ultraschalluntersuchung wurde in dieser randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Multizenterstudie bei insgesamt 502 Patienten vor Behandlungsbeginn und nach 18 Monaten durchgeführt. In der Atorvastatin-Gruppe (n = 253) war keine Progression der Atherosklerose festzustellen.

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

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

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

Die Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile der beiden Behandlungsgruppen waren vergleichbar.

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

### Akutes Koronarsyndrom

In der MIRACL-Studie wurde 80 mg Atorvastatin bei 3.086 Patienten (Atorvastatin Pfizer 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: Placebo: 22,2 %; Atorvastatin: 22,4 %).

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

### Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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;  $p = 0,0592$ ).

### Rezidivierender Schlaganfall

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

betrug der mittlere LDL-C-Wert 73 mg/dl (1,9 mmol/l) und unter Plazebo 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Die Beobachtungsdauer betrug im Median 4,9 Jahre.

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

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

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

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

### Verteilung

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

### Biotransformation

Atorvastatin wird vom Cytochrom-P-450-Isoenzym 3A4 zu ortho- und parahydroxylierten Derivaten und verschiedenen Beta-Oxidationsprodukten metabolisiert. Diese Produkte werden zum Teil durch Glucuronidierung weiter metabolisiert. In vitro ist die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase durch ortho- und parahydroxylierte Metaboliten und durch Atorvastatin äquivalent. Annähernd 70 % der zirkulierenden Hemmaktivität für die HMG-CoA-Reduktase werden den aktiven Metaboliten zugeschrieben.

## Ausscheidung

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

## Spezielle Patientengruppen

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

Kinder: 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 16-fach und AUC annähernd 11-fach) bei Patienten mit einer chronischen, durch Alkohol bedingten Lebererkrankung (Child-Pugh B).

SLCO1B1-Polymorphie: Die hepatische Aufnahme aller HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe einschließlich Atorvastatin geschieht u. a. über den OATP1B1-Transporter. Bei Patienten mit SLCO1B1-Polymorphie besteht das Risiko einer erhöhten Aufnahme von Atorvastatin, was zu einem erhöhten Rhabdomyolyse-Risiko führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Eine Nukleotidpolymorphie in dem Gen, das für OATP1B1 codiert (SLCO1B1 c.521CC) führt, im Vergleich zu Personen ohne diese Genotyp-Variante (c.521TT), zu einer 2,4-fach höheren Atorvastatin-Exposition (AUC). Bei diesen Patienten ist darüberhinaus eine genetisch bedingte Störung der hepatischen Aufnahme von Atorvastatin möglich. Eventuelle Auswirkungen auf die Wirksamkeit sind nicht bekannt.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bei vier In-vitro-Tests und einem In-vivo-Testsystem zeigte Atorvastatin kein mutagenes oder klastogenes Potenzial. Bei Ratten erwies sich Atorvastatin als nicht karzinogen. Bei Mäusen kam es jedoch bei hohen Dosen (die zu einer um das 6- bis 11-fach höheren  $AUC_{0-24\text{h}}$  führten, als mit der höchsten empfohlenen Dosis beim Menschen erreicht wird) zu hepatozellulären Adenomen bei den männlichen Tieren und bei den weiblichen Versuchstieren zu hepatozellulären Karzinomen.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

[ist national auszufüllen]

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

[ist national auszufüllen]

### **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. ZULASSUNGSNUMMERN**

[ist national auszufüllen]

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

[ist national auszufüllen]

## **10. STAND DER INFORMATION**

[ist national auszufüllen]

## **ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL  
AUFKLEBER KLINICKPACKUNG

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LIPITOR und zugehörige Namen (siehe Annex I) 10 mg Filmtabletten  
LIPITOR und zugehörige Namen (siehe Annex I) 20 mg Filmtabletten  
LIPITOR und zugehörige Namen (siehe Annex I) 40 mg Filmtabletten  
LIPITOR und zugehörige Namen (siehe Annex I) 80 mg Filmtabletten

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Atorvastatin

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 10 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Hemicalcium (1,5 H<sub>2</sub>O)).  
Jede Filmtablette enthält 20 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Hemicalcium (1,5 H<sub>2</sub>O)).  
Jede Filmtablette enthält 40 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Hemicalcium (1,5 H<sub>2</sub>O)).  
Jede Filmtablette enthält 80 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Hemicalcium (1,5 H<sub>2</sub>O)).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

[ist national auszufüllen]

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

[ist national auszufüllen]

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

[ist national auszufüllen]



**8. VERFALLDATUM**

<Verwendbar bis>

<EXP>

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

[ist national auszufüllen]

**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.:>

<LOT>

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

[ist national auszufüllen]

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

[ist national auszufüllen]

## MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

### BLISTERFOLIE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LIPITOR und zugehörige Namen (siehe Annex I) 10 mg Filmtabletten  
LIPITOR und zugehörige Namen (siehe Annex I) 20 mg Filmtabletten  
LIPITOR und zugehörige Namen (siehe Annex I) 40 mg Filmtabletten  
LIPITOR und zugehörige Namen (siehe Annex I) 80 mg Filmtabletten

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Atorvastatin

#### 2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]  
{Name}

#### 3. VERFALLDATUM

<Verwendbar bis>

<EXP>

#### 4. CHARGENBEZEICHNUNG

<Ch.B.:>

<LOT>

#### 5. WEITERE ANGABEN

[*For Germany:* ]

{Für Blister mit 7 Tabletten: für jede Tablette kann die Abkürzung des Wochentags auf die Folie aufgedruckt werden, z. B. MO, DI, MI, DO, FR, SA, SO}

[*For Belgium:* ]

{Für Blister mit 7 Tabletten: für jede Tablette kann die Abkürzung des Wochentags auf die Folie aufgedruckt werden, z. B. MON, DIE, MIT, DON, FRE, SAM, SON}

## ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

### FLASCHENETIKETT

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LIPITOR und zugehörige Namen (siehe Annex I) 10 mg Filmtabletten  
LIPITOR und zugehörige Namen (siehe Annex I) 20 mg Filmtabletten  
LIPITOR und zugehörige Namen (siehe Annex I) 40 mg Filmtabletten  
LIPITOR und zugehörige Namen (siehe Annex I) 80 mg Filmtabletten

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Atorvastatin

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 10 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Hemicalcium (1,5 H<sub>2</sub>O)).  
Jede Filmtablette enthält 20 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Hemicalcium (1,5 H<sub>2</sub>O)).  
Jede Filmtablette enthält 40 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Hemicalcium (1,5 H<sub>2</sub>O)).  
Jede Filmtablette enthält 80 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Hemicalcium (1,5 H<sub>2</sub>O)).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

[ist national auszufüllen]

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

[ist national auszufüllen]

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

<Verwendbar bis>

<EXP>

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

[ist national auszufüllen]

**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.:>

<LOT>

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

[ist national auszufüllen]

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

[ist national auszufüllen]

**PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

**LIPITOR und zugehörige Namen (siehe Annex I) 10 mg Filmtabletten**  
**LIPITOR und zugehörige Namen (siehe Annex I) 20 mg Filmtabletten**  
**LIPITOR und zugehörige Namen (siehe Annex I) 40 mg Filmtabletten**  
**LIPITOR und zugehörige Namen (siehe Annex I) 80 mg Filmtabletten**

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Atorvastatin

### **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 die gleichen Beschwerden 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 {Name (Phantasiebezeichnung)} und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von {Name (Phantasiebezeichnung)} beachten?
3. Wie ist {Name (Phantasiebezeichnung)} einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist {Name (Phantasiebezeichnung)} aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

### **1. WAS IST {NAME (PHANTASIEBEZEICHNUNG)} UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

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

{Name (Phantasiebezeichnung)} wird angewendet, um die Blutfette zu verringern, die als Cholesterin oder Triglyzeride bezeichnet werden, falls eine fettarme Ernährung und eine Umstellung des Lebensstils alleine nicht ausreichen. Wenn Sie ein erhöhtes Risiko für Herzkrankheiten haben, kann {Name (Phantasiebezeichnung)} auch zur Verringerung dieses Risikos bei normalen Cholesterinwerten angewendet werden. Während der Behandlung müssen Sie die übliche cholesterinbewusste Ernährung fortführen.

### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON {NAME (PHANTASIEBEZEICHNUNG)} BEACHTEN?**

**{Name (Phantasiebezeichnung)} darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen {Name (Phantasiebezeichnung)}, ähnliche 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 Leberwerte aufgetreten sind,
- wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind und keine ausreichende Schwangerschaftsverhütung betreiben,

- wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden möchten,
- wenn Sie stillen.

**Besondere Vorsicht bei der Einnahme von {Name (Phantasiebezeichnung)} ist erforderlich**

Im Folgenden werden Gründe genannt, aus denen {Name (Phantasiebezeichnung)} für Sie nicht geeignet sein könnte:

- wenn Sie bereits einmal einen Schlaganfall mit Einblutungen ins Gehirn hatten, oder wenn Sie von früheren Schlaganfällen kleine Flüssigkeitseinschlüsse im Gehirn haben,
- 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 bei nahen Verwandten Muskelerkrankungen aufgetreten sind,
- wenn bei Ihnen Muskelerkrankungen im Zusammenhang mit der Anwendung von anderen blutfettsenkenden 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.

**Sprechen Sie vor der Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} mit Ihrem Arzt oder Apotheker,**

- wenn Sie an schwerwiegenden Atemprobleme leiden.

Wenn einer dieser Gründe auf Sie zutrifft, wird Ihr Arzt vor und möglicherweise auch während Ihrer {Name (Phantasiebezeichnung)}-Behandlung Blutuntersuchungen durchführen, um Ihr Risiko für Nebenwirkungen an der Muskulatur abschätzen zu können. Es ist bekannt, dass das Risiko für Nebenwirkungen an der Muskulatur (z. B. Rhabdomyolyse) ansteigt, wenn bestimmte Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden (siehe „Bei Einnahme von Atorvastatin Pfizer mit anderen Arzneimitteln“ im Abschnitt 2).

***Bei Einnahme von {Name (Phantasiebezeichnung)} mit anderen Arzneimitteln***

Es gibt einige andere Arzneimittel, die die Wirkung von {Name (Phantasiebezeichnung)} verändern können oder deren Wirkung durch {Name (Phantasiebezeichnung)} verändert werden kann. Derartige Wechselwirkungen können dazu führen, dass die Wirksamkeit eines oder beider Arzneimittel nachlässt. Genauso können sie dazu führen, dass das Risiko oder die Schwere von Nebenwirkungen einschließlich eines schweren Muskelschwunds, der als Rhabdomyolyse in Abschnitt 4 beschrieben wird, erhöht ist:

- Arzneimittel, die Ihr körpereigenes Abwehrsystem beeinflussen (z. B. Ciclosporin)
- Einige Antibiotika oder Arzneimittel gegen Pilzinfektionen (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Fluconazol, Posaconazol, Rifampicin, Fusidinsäure)
- Andere Arzneimittel zur Regulierung der Blutfettwerte (z. B. Gemfibrozil, andere Fibrate, Colestipol)
- Einige Kalziumantagonisten gegen Angina pectoris oder hohen Blutdruck (z. B. Amlodipin, Diltiazem); Arzneimittel, die Ihren Herzschlag regulieren (z. B. Digoxin, Verapamil, Amiodaron)
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen (z. B. Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir usw.)
- Zu den weiteren Arzneimitteln mit bekannten Wechselwirkungen mit {Name (Phantasiebezeichnung)} zählen u. a. Ezetimib (zur Cholesterinsenkung), Warfarin (zur Verhinderung von Blutgerinnseln), orale Kontrazeptiva, Stiripentol (zur Krampfhemmung bei Epilepsie), Cimetidin (bei Sodbrennen und Magengeschwüren), Phenazon (ein Schmerzmittel) und Antazida (aluminium- oder magnesiumhaltige Arzneimittel bei Magenverstimmung)
- Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel: Johanniskraut

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.

**Bei Einnahme von {Name (Phantasiebezeichnung)} zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**  
*Wie {Name (Phantasiebezeichnung)} einzunehmen ist, wird in Abschnitt 3 beschrieben. Bitte berücksichtigen Sie außerdem die folgenden Hinweise:*

#### **Grapefruitsaft**

Trinken Sie nie mehr als ein oder zwei kleine Gläser Grapefruitsaft am Tag, da große Mengen an Grapefruitsaft die Wirkungen von {Name (Phantasiebezeichnung)} verstärken können.

#### **Alkohol**

Vermeiden Sie übermäßigen Alkoholkonsum, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Genauere Angaben siehe Abschnitt 2: „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von {Name (Phantasiebezeichnung)} ist erforderlich.“

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Sie dürfen {Name (Phantasiebezeichnung)} nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden möchten. Wenn Sie im gebärfähigen Alter sind, dürfen Sie {Name (Phantasiebezeichnung)} nicht einnehmen, es sei denn, Sie wenden eine zuverlässige Schwangerschaftsverhütung an.

Wenn Sie stillen, dürfen Sie {Name (Phantasiebezeichnung)} nicht einnehmen.

Die Sicherheit von {Name (Phantasiebezeichnung)} während Schwangerschaft und Stillzeit wurde bisher nicht nachgewiesen.

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

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Normalerweise beeinflusst dieses Arzneimittel Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nicht. Sie dürfen jedoch nicht Auto fahren, wenn dieses Arzneimittel Ihre Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigt, und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Ihre Fähigkeit, diese zu benutzen, beeinträchtigt ist.

#### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von {Name (Phantasiebezeichnung)}**

Bitte nehmen Sie Atorvastatin Pfizer erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

### **3. WIE IST {NAME (PHANTASIEBEZEICHNUNG)} EINZUNEHMEN?**

Ihr Arzt wird Sie vor Behandlungsbeginn auf eine cholesterinarme Ernährung umstellen, die Sie auch während der Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} beibehalten sollen.

Die übliche Anfangsdosierung von {Name (Phantasiebezeichnung)} 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 {Name (Phantasiebezeichnung)} beträgt 80 mg einmal täglich.

Nehmen Sie die {Name (Phantasiebezeichnung)}-Tabletten bitte unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit ein. 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 {Name (Phantasiebezeichnung)} immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.



**Die Dauer der Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} wird von Ihrem Arzt bestimmt.**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von {Name (Phantasiebezeichnung)} zu stark oder zu schwach ist.

**Wenn Sie mehr {Name (Phantasiebezeichnung)} eingenommen haben, als Sie sollten**

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

**Wenn Sie die Einnahme von {Name (Phantasiebezeichnung)} 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, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.**

**Wenn Sie die Einnahme von {Name (Phantasiebezeichnung)} abbrechen**

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben oder die Einnahme von Atorvastatin Pfizer abbrechen wollen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann {Name (Phantasiebezeichnung)} Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Wenn bei Ihnen eine der folgenden schweren Nebenwirkungen auftritt brechen Sie die Tabletteneinnahme ab und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder suchen Sie die nächstgelegene Krankenhaus-Notfallaufnahme auf.**

Selten: betreffen 1 bis 10 Behandelte von 10 000:

- Schwere allergische Reaktionen mit Schwellungen im Bereich des Gesichtes, der Zunge und im Hals, die zu schweren Atemproblemen führen können
- Ernste Erkrankungen mit Erscheinungen wie z. B. schwere Hautablösung und Schwellung der Haut, Blasenbildung auf der Haut, im Mund, im Genitalbereich und um die Augen und Fieber. Fleckiger, roter Hautausschlag speziell auf den Handflächen und Fußsohlen, möglicherweise auch mit Blasenbildung
- Wenn Sie eine Muskelschwäche, Empfindlichkeit oder Schmerzen in der Muskulatur empfinden, und besonders, wenn dies mit Unwohlsein oder erhöhter Temperatur verbunden ist, dann kann dies durch einen krankhaften Muskelschwund verursacht worden sein, der lebensbedrohlich sein und zu Nierenproblemen führen kann

Sehr selten: betreffen weniger als 1 Behandelten von 10 000:

- 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 von {Name (Phantasiebezeichnung)}***

Häufige Nebenwirkungen (betreffen 1 bis 10 Behandelte von 100) umfassen:

- Entzündung der Luftwege in der Nase, Halsschmerzen, Nasenbluten

- allergische Reaktionen
- Anstieg des Blutzuckerspiegels (wenn Sie Diabetiker sind, sollten Sie Ihren Blutzuckerspiegel weiterhin genau überwachen), Anstieg der Kreatininphosphokinase im Blut
- Kopfschmerzen
- Übelkeit, Verstopfung, Blähungen, Verdauungsstörungen, Durchfall
- Gelenk-, Muskel- und Rückenschmerzen
- Ergebnisse von Blutuntersuchungen, die möglicherweise auf eine gestörte Leberfunktion hinweisen

Gelegentliche Nebenwirkungen (betreffen 1 bis 10 Behandelte von 1.000) umfassen:

- Appetitlosigkeit (Anorexie), Gewichtszunahme, Erniedrigung des Blutzuckerspiegels (wenn Sie Diabetiker sind, sollten Sie Ihren Blutzuckerspiegel weiterhin genau überwachen)
- Alpträume, Schlaflosigkeit
- Benommenheit, Taubheitsgefühl oder Kribbeln in den Fingern oder Zehen, herabgesetzte Empfindung der Haut auf leichte Berührungsreize oder Schmerzen, Störungen des Geschmacksempfindens, Gedächtnisverlust
- Verschwommenes Sehen
- Ohrgeräusche und /oder Geräusche im Kopf
- Erbrechen, Aufstoßen, Oberbauch- oder Unterbauchschmerzen, Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis), was zu Magenschmerzen führt
- Leberentzündung (Hepatitis)
- Ausschlag, Hautausschlag und Juckreiz, Nesselsucht, Haarausfall
- Nackenschmerzen, Muskelschwäche
- Erschöpfung, Unwohlsein, Schwächegefühl, Schmerzen im Brustkorb, Schwellungen besonders im Knöchelbereich (Ödeme), erhöhte Temperatur
- Positiver Test auf weiße Blutzellen im Urin

Seltene Nebenwirkungen (betreffen 1 bis 10 Behandelte von 10.000) umfassen:

- Sehstörungen
- Ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse
- Gelbfärbung der Haut oder des Weißen im Auge (Cholestase)
- Verletzungen an den Sehnen

Sehr seltene Nebenwirkungen (betreffen weniger als 1 Behandelten von 10.000) umfassen:

- Eine bestimmte allergische Reaktion mit Beschwerden wie plötzliche keuchende Atmung und Schmerzen oder Engegefühl im Brustbereich, Anschwellen der Augenlider, des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder im Hals, Atembeschwerden, Ohnmachtsanfälle
- Hörverlust
- Brustvergrößerung bei Mann und Frau (Gynäkomastie)

Mögliche Nebenwirkungen, die bei einigen Statinen (Arzneimittel des gleichen Typs) berichtet wurden:

- Störungen der Sexualfunktion
- Depressionen
- Atemprobleme einschließlich anhaltender Husten und/oder Kurzatmigkeit oder Fieber

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.

## 5. WIE IST {NAME (PHANTASIEBEZEICHNUNG)} AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen {Name (Phantasiebezeichnung)} nach dem auf dem Packung und Umkarton nach EXP angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

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

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was {Name (Phantasiebezeichnung)} enthält

- Der Wirkstoff ist Atorvastatin.  
 Jede Filmtablette enthält 10 mg Atorvastatin als Atorvastatin-Hemicalcium (1,5 H<sub>2</sub>O).  
 Jede Filmtablette enthält 20 mg Atorvastatin als Atorvastatin-Hemicalcium (1,5 H<sub>2</sub>O).  
 Jede Filmtablette enthält 40 mg Atorvastatin als Atorvastatin-Hemicalcium (1,5 H<sub>2</sub>O).  
 Jede Filmtablette enthält 80 mg Atorvastatin als Atorvastatin-Hemicalcium (1,5 H<sub>2</sub>O).
- Die sonstigen Bestandteile von {Name (Phantasiebezeichnung)} sind  
 [ist national auszufüllen]

### Wie {Name (Phantasiebezeichnung)} aussieht und Inhalt der Packung

[ist national auszufüllen]

### Pharmazeutischer Unternehmer und 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, Bulgarien, Tschechische Republik, Estland, Deutschland, Ungarn, Italien, Lettland, Litauen, Polen, Rumänien, Slowakei, Slowenien	Sortis
Belgien, Zypern, Finnland, Griechenland, Irland, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Schweden, Vereinigtes Königreich	Lipitor
Dänemark, Griechenland, Island, Portugal, Spanien	Zarator
Finnland	Orbeos
Frankreich	Tahor
Deutschland	Atorvastatin Pfizer , Liprimar
Griechenland	Edovin
Ungarn	Obradon
Italien	Torvast, Totalip, Xarator
Portugal	Atorvastatina Parke-Davis, Texzor
Spanien	Cardyl, Atorvastatina Nostrum, Atorvastatina Pharmacia, Prevencor

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/JJJJ }.**

[ist national auszufüllen]