

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AmlAator® APONTIS® 5 mg/10 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Besilat) und 10 mg Atorvastatin (als Hemicalcium 1,5 H<sub>2</sub>O).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, bikonvexe, blaue Filmtabletten.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

AmlAator APONTIS wird angewendet als Ersatzpräparat für Patienten, die Amlodipin und Atorvastatin in derselben Dosierung erhalten, wie sie in dieser Kombination enthalten ist, und damit gut eingestellt sind. Es wird angewendet zur Behandlung von Bluthochdruck und/oder chronischer stabiler Angina pectoris und/oder Prinzmetal-Angina bei erwachsenen Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Begleitfaktoren:

- primäre Hypercholesterinämie (einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie) oder kombinierte (gemischte) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa oder IIb der Fredrickson-Klassifikation)
- homozygote familiäre Hypercholesterinämie
- erforderliche Vorbeugung gegen kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit hohem Risiko für ein kardiovaskuläres Erstereignis (siehe Abschnitt 5.1), zusätzlich zu Maßnahmen zur Korrektur anderer Risikofaktoren.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Anwendung von AmlAator APONTIS zur Initialtherapie wird nicht empfohlen. Die Dosis von AmlAator APONTIS sollte zunächst durch Titration der Einzelkomponenten auf Basis der Dosierung und Art der Anwendung von Amlodipin und Atorvastatin ermittelt werden.

In Abstimmung mit den Ergebnissen der Dosisstratifikation beträgt die empfohlene Dosis eine Tablette.

Wenn aus irgendeinem Grund eine Dosisanpassung für einen der Wirkstoffe des Kombinationsarzneimittels erforderlich wird (z. B. bisher nicht bekannte Begleiterkrankungen, Wechselwirkungen etc.), sollten die Patienten erneut mit den Einzelwirkstoffen behandelt werden, um die geeigneten Dosierungen neu festzulegen. Wenn eine stabile Dosierung erreicht ist, kann die Wiedereinführung des Kombinationspräparates erwogen werden.

AmlAator APONTIS kann allein oder in Kombination mit Antihypertensiva eingesetzt werden, sollte jedoch nicht mit anderen

Calciumkanalblockern oder anderen Statinen kombiniert werden.

#### Ältere Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels bei Patienten über 70 Jahren unterscheiden sich bei Einhaltung der empfohlenen Dosierungen nicht von der Anwendung in der Allgemeinbevölkerung. Bei einer Steigerung der Amlodipin-Dosis ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

#### Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von AmlAator APONTIS bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

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

Für Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen liegen keine Dosierungsempfehlungen für Amlodipin vor; deshalb sollte die Dosis vorsichtig ausgewählt und am unteren Ende des Dosisbereichs begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei ausgeprägten Leberfunktionsstörungen wurde die Pharmakokinetik von Amlodipin nicht untersucht. Bei Patienten mit ausgeprägten Leberfunktionsstörungen sollte mit der niedrigsten Amlodipindosis begonnen und langsam auftitriert werden.

Um die optimale Initial- und Erhaltungsdosis für Patienten mit Leberfunktionsstörungen zu finden, sollte die Behandlung mit den Einzelsubstanzen Amlodipin und Atorvastatin individuell auftitriert werden.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Zwischen dem Grad der Niereninsuffizienz und den Veränderungen der Amlodipinplasmakonzentration besteht keine Korrelation, sodass die üblichen Dosierungen empfohlen werden.

Amlodipin ist nicht dialysierbar.

#### Art der Anwendung

Arzneimittel zum Einnehmen.

AmlAator APONTIS kann zu jeder Tageszeit mit oder ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

#### Gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln

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

Die Anwendung von Atorvastatin wird nicht empfohlen für Patienten, die Letemovir zusammen mit Ciclosporin einnehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Bei Anwendung gemeinsam mit Ciclosporin darf die Dosis von Atorvastatin 10 mg nicht übersteigen (siehe Abschnitt 4.5).

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridine, Statine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogenen Schocks)
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose)
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt
- Aktive Lebererkrankung oder unklare, dauerhafte Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes (siehe Abschnitt 4.4)
- In der Schwangerschaft, während der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Empfängnisverhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.6)
- Bei Patienten, die mit den Virostatika Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion behandelt werden.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Hypertensive Krise

Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten noch nicht bestätigt werden.

#### Herzinsuffizienz

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie gab es im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödem (siehe Abschnitt 5.1). Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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 AmlAator APONTIS (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden und sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung mit Vorsicht verabreicht werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion

können eine langsame Dositration sowie engmaschige Überwachung notwendig sein.

Bei Patienten, die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren und/oder bei denen bereits eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist, sollte AmloAto<sup>®</sup> APONTIS mit Vorsicht angewendet werden.

#### Wirkungen an der 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.

Bei asymptomatischen Patienten wird unter einer Behandlung mit Statinen keine regelmäßige Kontrolle der CK-Spiegel oder anderer Muskelenzyme empfohlen. Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Rhabdomyolyse und mit Muskelbeschwerden wird jedoch bei jeder Statin-Therapie eine Erhebung der CK-Werte vor und während der Behandlung mit einem Statin empfohlen (siehe unten).

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

#### Myasthenia gravis/okuläre Myasthenie

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

#### Untersuchung vor Behandlungsbeginn

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

- Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- Hypothyreose
- erbliche Myopathien in der Eigen- oder Familienanamnese
- muskulär-toxische Komplikationen im Zusammenhang mit der Gabe eines Statins oder Fibrats in der Anamnese
- Lebererkrankungen in der Anamnese und/oder erheblicher Alkoholkonsum
- ältere Patienten (> 70 Jahre); die Notwendigkeit einer solchen Untersuchung sollte abhängig davon, ob andere Risiko-

faktoren für eine Rhabdomyolyse vorhanden sind, in Betracht gezogen werden.

- Umstände, bei denen eine Erhöhung der Plasmaspiegel eintreten kann, wie beispielsweise Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5) und spezielle Patientengruppen einschließlich genetischer Subpopulationen (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

#### Kreatinkinase-Bestimmung

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

#### Überwachung während der Therapie

- Die Patienten müssen aufgefordert werden, Schmerzen, Krämpfe oder Schwäche der Skelettmuskeln umgehend zu berichten, speziell, wenn diese mit allgemeinem Unwohlsein oder Fieber einhergehen.
- Wenn solche Symptome während der Behandlung mit Atorvastatin auftreten, sollte die CK-Aktivität gemessen werden. Wenn diese wesentlich (> 5-Fache des oberen Normwertes) erhöht ist, sollte die Therapie abgebrochen werden.
- Bei anhaltenden und starken Muskelbeschwerden sollte auch dann ein Abbruch der Therapie erwogen werden, wenn die CK-Werte nicht wesentlich erhöht sind ( $\leq$  5-Fache des oberen Normwertes).
- Wenn die Symptome abgeklungen und die CK-Werte auf ein normales Niveau gesunken sind, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit AmloAto<sup>®</sup> APONTIS in der niedrigsten Dosierung und mit engmaschiger Überwachung erwogen werden.
- Die Therapie mit AmloAto<sup>®</sup> APONTIS 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**

Das Rhabdomyolysrisiko ist erhöht, wenn AmloAto<sup>®</sup> APONTIS zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln eingenommen wird, die Wirkstoffe enthalten, welche den Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen können, wie starke CYP3A4-Inhibitoren oder Inhibitoren von Transportproteinen (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, Letemovir und bestimmte HIV-Protease-Inhibitoren wie Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir, Tiplranavir/Ritonavir etc.). Das Myopathierisiko kann ebenfalls erhöht sein

bei gemeinsamer Anwendung mit Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Gemfibrozil und anderen Fibraten, Erythromycin, Niacin, Virostatika zur Behandlung von Hepatitis C (HCV) (Boceprevir, Telaprevir, Elbasvir/Grazoprevir, Ledipasvir/Sofosbuvir), Ezetimib oder Colchicin. Alternative Therapien, ohne Wechselwirkungen, sind nach Möglichkeit anstelle dieser Arzneimittel in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Falls eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel mit Atorvastatin notwendig ist, wird eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der gleichzeitigen Behandlung empfohlen. Sofern die Patienten Arzneimittel erhalten, welche die Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen, wird eine niedrigere Maximaldosis von Atorvastatin empfohlen. Im Fall von potenten CYP3A4-Inhibitoren sollten außerdem eine niedrigere Anfangsdosis von Atorvastatin in Betracht gezogen und die Patienten angemessen klinisch überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure wieder aufgenommen werden. Sofern in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig ist, wie z. B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von AmloAto<sup>®</sup> APONTIS mit Fusidinsäure nur im Einzelfall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

#### Interstitielle Lungenerkrankungen

Bei einigen Statinen wurde, besonders bei Langzeittherapie, in Ausnahmefällen von einer interstitiellen Lungenerkrankung 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 Lungenerkrankung entwickelt hat, sollte die Statintherapie abgebrochen werden.

#### Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, der eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem

Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

#### **AmlAator APONTIS enthält Natrium.**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

##### **Wechselwirkungen aufgrund der Wirkstoffkombination**

Die Ergebnisse einer Interaktionsstudie mit 10 mg Amlodipin und 80 mg Atorvastatin an gesunden Probanden zeigen, dass die Pharmakokinetik von Amlodipin bei gleichzeitiger Gabe der Arzneimittel unverändert ist. Amlodipin hatte keinen Einfluss auf die C<sub>max</sub> von Atorvastatin. Bei Anwesenheit von Amlodipin erhöhte sich jedoch die AUC von Atorvastatin um 18 % (IC<sub>90%</sub> [109 bis 127 %]). Es wurden keine Studien zu den Wechselwirkungen der Atorvastatin-Amlodipin-Kombination mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Zu den Einzelkomponenten Amlodipin und Atorvastatin liegen jedoch die folgenden Studien vor:

##### **Durch Amlodipin bedingte Wechselwirkungen**

###### Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Amlodipin

###### **CYP3A4-Inhibitoren**

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition mit einem daraus resultierenden erhöhtem Hypotonierisiko führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

###### **CYP3A4-Induktoren**

Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [Hypericum perforatum]).

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

###### **Dantrolen (als Infusion)**

Im Tiermodell wurden nach Gabe von Verapamil und Dantrolen i. v. letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämierisikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumblockern wie

Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

###### Wirkungen von Amlodipin auf andere Arzneimittel

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin ist additiv zu der anderer Antihypertensiva.

###### **Tacrolimus**

Es besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut bei gleichzeitiger Gabe mit Amlodipin; der pharmakokinetische Mechanismus dieser Interaktion ist jedoch nicht vollständig geklärt. Um eine Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei der Verabreichung von Amlodipin an einen Patienten unter Tacrolimusbehandlung der Tacrolimuspiegel im Blut überwacht und die Tacrolimusdosis gegebenenfalls angepasst werden.

###### **mTOR(mechanistic target of Rapamycin)-Inhibitoren**

mTOR-Inhibitoren, wie z. B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus, sind CYP3A-Substrate und Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Amlodipin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit mTOR-Inhibitoren die mTOR-Inhibitoren-Exposition erhöhen.

###### **Ciclosporin**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Ciclosporin und Amlodipin an gesunden Probanden oder anderen Patientengruppen durchgeführt. Eine Ausnahme sind Patienten mit Nierentransplantation, bei denen variable Anstiege der Talspiegelkonzentrationen (durchschnittlich 0 % bis 40 %) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantation sollte unter Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Ciclosporinspiegel erwogen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Ciclosporin vorgenommen werden.

###### **Simvastatin**

Die gleichzeitige Mehrfachgabe von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer 77%igen Erhöhung der Simvastatinexposition. Bei Patienten, die Amlodipin erhalten, ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu beschränken. In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin.

##### **Wechselwirkungen mit Atorvastatin**

Mehrere Mechanismen können zu potenziellen Wechselwirkungen mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren beitragen. Arzneimittel oder pflanzliche Präparate, die bestimmte Enzyme (z. B. CYP3A4) und/oder Transportproteine (z. B. OATP1B) hemmen, können die Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen und dadurch zu einem erhöhten Myopathie-/Rhabdomyolyserisiko führen.

**Weitere Informationen hinsichtlich potenzieller Wechselwirkungen mit Atorvastatin und/oder möglicher Auswirkungen auf Enzyme oder Transportproteine sowie möglicher Dosis- oder Therapieanpassungen sind den jeweiligen Fachin-**

##### **formationen von allen gemeinsam angewendeten Arzneimitteln zu entnehmen.**

###### Wirkungen gleichzeitig angewendeter Arzneimittel auf Atorvastatin

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

###### **CYP3A4-Inhibitoren**

Für potente CYP3A4-Inhibitoren wurde gezeigt, dass sie zu einer deutlichen Erhöhung der Atorvastatinspiegel führen (siehe Tabelle 1 und weitere spezielle Informationen unten). Die gemeinsame Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, einigen Virostatika zur Behandlung von HCV [z. B. Elbasvir/Grazoprevir] und HIV-Protease-Inhibitoren wie Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir etc.) sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Falls eine gemeinsame Anwendung mit diesen Arzneimitteln und Atorvastatin nicht vermieden werden kann, sollten niedrigere Anfangs- und Maximaldosen von Atorvastatin in Betracht gezogen und die Patienten angemessen klinisch überwacht werden (siehe Tabelle 1). Moderate CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Diltiazem, Verapamil und Fluconazol) können die Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen (siehe Tabelle 1). Ein erhöhtes Myopathierisiko wurde bei der Anwendung von Erythromycin in Kombination mit Statinen beobachtet. Interaktionsstudien zur Untersuchung der Wechselwirkungen von Amiodaron oder Verapamil mit Atorvastatin wurden nicht durchgeführt. Sowohl Amiodaron als auch Verapamil sind bekannt dafür, die Aktivität von CYP3A4 zu hemmen, so dass eine gemeinsame Anwendung von Atorvastatin zu einer erhöhten Exposition mit Atorvastatin führen kann. Deshalb sollte bei gemeinsamer Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren eine niedrigere Maximaldosis von Atorvastatin in Betracht gezogen und die Patienten angemessen klinisch überwacht werden. Eine angemessene klinische Überwachung wird bei Behandlungsbeginn oder nachfolgenden Dosisanpassungen des Inhibitors empfohlen.

### *BCRP (Brustkrebs-Resistenz Protein – „Breast Cancer Resistance Protein“)-Inhibitoren*

Die gemeinsame Anwendung von Atorvastatin mit Arzneimitteln aus der Klasse der BCRP-Inhibitoren (z. B. Elbasvir und Grazoprevir) kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und somit zu einem erhöhten Myopathierisiko führen. In Abhängigkeit von der verordneten Dosis sollte deshalb eine Dosisanpassung von Atorvastatin erwogen werden. Die gemeinsame Anwendung von Elbasvir und Grazoprevir mit Atorvastatin erhöht die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin um das 1,9-Fache (siehe Tabelle 1). Demzufolge sollte eine Tageshöchstdosis von AmloAto APONTIS 10 mg/20 mg bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel mit den Wirkstoffen Elbasvir oder Grazoprevir erhalten, nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *CYP3A4-Induktoren*

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.

### *Transport-Inhibitoren*

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

### *Gemfibrozil/Fibrinsäurederivate*

Die Anwendung von Fibraten allein wird gelegentlich mit muskelbezogenen Nebenwirkungen einschließlich Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht. Ein erhöhtes Risiko für derartige Nebenwirkungen kann durch die gemeinsame Anwendung von Fibraten mit Atorvastatin bestehen. Falls eine gemeinsame Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die niedrigste Dosis zur Erreichung der therapeutischen Ziele eingesetzt und die Patienten sollten entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

### *Ezetimib*

Die Anwendung von Ezetimib allein wird mit muskelbezogenen Nebenwirkungen einschließlich Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht. Daher kann durch die gemeinsame Anwendung von Ezetimib mit Atorvastatin ein erhöhtes Risiko für derartige Nebenwirkungen bestehen. Eine angemessene klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.

### *Colestipol*

Bei der gemeinsamen Anwendung von Colestipol mit Atorvastatin waren die Plasmaspiegel von Atorvastatin und seiner aktiven Metaboliten erniedrigt (um ca. 25 %). Die lipidsenkende Wirkung war hingegen höher bei der gemeinsamen Anwendung von Colestipol und Atorvastatin im Vergleich zur jeweiligen alleinigen Anwendung der beiden Arzneimittel.

### *Fusidinsäure*

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

**Sofern eine systemische Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, ist die Behandlung mit Atorvastatin während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Siehe ebenfalls Abschnitt 4.4.**

### *Colchicin*

Es wurden keine Interaktionsstudien mit Atorvastatin und Colchicin durchgeführt. Da Fälle von Myopathie bei gemeinsamer Anwendung von Atorvastatin mit Colchicin berichtet wurden, ist bei der Verschreibung von Atorvastatin zusammen mit Colchicin Vorsicht angezeigt.

### *Boceprevir*

Bei gemeinsamer Anwendung mit Boceprevir war die Exposition mit Atorvastatin erhöht. Sofern eine gemeinsame Anwendung mit AmloAto APONTIS erforderlich ist, sollte die Behandlung mit der niedrigsten Dosis von AmloAto APONTIS begonnen werden. Die Dosis sollte unter sicherheitsbezogener Überwachung bis zur erwünschten klinischen Wirkung nach oben titriert werden, ohne jedoch eine Tageshöchstdosis von 10 mg/20 mg zu überschreiten. Bei Patienten, die bereits AmloAto APONTIS erhalten, sollte eine Tageshöchstdosis von 10 mg/20 mg während einer gemeinsamen Behandlung mit Boceprevir nicht überschritten werden.

### Wirkungen von Atorvastatin auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel

#### *Digoxin*

Bei gemeinsamer Gabe von mehreren Dosen Digoxin und 10 mg Atorvastatin stiegen die Steady-State-Plasmaspiegel von Digoxin leicht an. Patienten unter Digoxin sollten in geeigneter Weise überwacht werden.

#### *Orale Kontrazeptiva*

Die gemeinsame Anwendung von Atorvastatin mit einem oralen Kontrazeptivum führt

te zu erhöhten Plasmaspiegeln von Norethisteron und Ethinylestradiol.

### *Warfarin*

Im Rahmen einer klinischen Studie mit Patienten unter chronischer Warfarintherapie führte die gemeinsame Gabe mit täglich 80 mg Atorvastatin während der ersten 4 Tage zu einer leichten Verkürzung der Prothrombinzeit um ca. 1,7 Sekunden, welche sich nach 15 Tagen Behandlung mit Atorvastatin wieder normalisierte. Obwohl nur in sehr seltenen Fällen über klinisch signifikante Wechselwirkungen mit der Gerinnungshemmung berichtet wurde, sollte bei Patienten unter Cumarin-Antikoagulation die Prothrombinzeit vor Behandlungsbeginn und ausreichend häufig in der frühen Therapiephase mit Atorvastatin bestimmt werden, um sicherzustellen, dass keine signifikante Änderung der Prothrombinzeit auftritt. Bei nachgewiesener Stabilisierung der Prothrombinzeit kann diese in den üblichen, für Patienten unter Therapie mit Cumarin-Antikoagulation empfohlenen Zeitabständen gemessen werden. Sofern die Dosis von Atorvastatin geändert oder die Behandlung abgebrochen wird, sollte in gleicher Weise wiederholt werden. Bei Patienten, die keine Antikoagulation erhalten, steht eine Therapie mit Atorvastatin in keiner Verbindung zu Blutungen oder Änderungen der Prothrombinzeit.

**Die Anwendung von Atorvastatin wird nicht empfohlen für Patienten, die Letemovir zusammen mit Ciclosporin einnehmen (siehe Abschnitt 4.4).**

Siehe Tabelle 1 auf Seite 5 und Tabelle 2 auf Seite 6

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

AmloAto APONTIS ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Frauen, die schwanger werden können

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

### Schwangerschaft

Die Sicherheit von Atorvastatin und Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt werden.

In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Amlodipin-Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Eine Behandlung der Mutter mit Atorvastatin kann beim Fötus die Konzentration von Mevalonat, einem Vorprodukt der Cholesterinbiosynthese, verringern. Atherosklerose ist ein chronischer Prozess, und das übliche Absetzen einer lipidsenkenden Therapie

Tabelle 1: Auswirkungen von Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin bei gemeinsamer Anwendung

Gemeinsam angewendetes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	AUC <sup>a</sup> -Verhältnis	Klinische Empfehlungen <sup>b</sup>
Glecaprevir 400 mg 1-mal täglich/ Pibrentasvir 120 mg 1-mal täglich, 7 Tage	10 mg 1-mal täglich für 7 Tage	8,3	Eine gemeinsame Anwendung mit Präparaten, die Glecaprevir oder Pibrentasvir enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Tipranavir 500 mg 2-mal täglich/Ritonavir 200 mg 2-mal täglich, 8 Tage (Tag 14–21)	40 mg an Tag 1, 10 mg an Tag 20	9,4	Bei notwendiger gemeinsamer Gabe mit Atorvastatin 10 mg/Tag Atorvastatin nicht überschreiten. Klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
Telaprevir 750 mg alle 8 Stunden, 10 Tage	20 mg als Einmalgabe	7,9	
Ciclosporin 5,2 mg/kg/ Tag, stabile Dosis	10 mg einmal täglich über 28 Tage	8,7	
Lopinavir 400 mg 2-mal täglich/Ritonavir 100 mg 2-mal täglich, 14 Tage	20 mg einmal täglich über 4 Tage	5,9	
Clarithromycin 500 mg zweimal täglich, 9 Tage	80 mg einmal täglich über 8 Tage	4,5	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.
Saquinavir 400 mg zweimal täglich/Ritonavir (300 mg zweimal täglich von Tag 5 bis 7, Erhöhung auf 400 mg zweimal täglich an Tag 8), Tag 4 bis 18, jeweils 30 Minuten nach der Atorvastatin-Gabe	40 mg einmal täglich über 4 Tage	3,9	Falls eine Komedikation mit Atorvastatin notwendig ist, wird eine niedrigere Atorvastatin-Erhaltungsdosis empfohlen. Bei höheren Atorvastatin-Dosen als 40 mg wird eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Darunavir 300 mg zweimal täglich/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 9 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	3,4	Bei gemeinsamer Anwendung mit Präparaten, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, sollte die Atorvastatin-Dosis eine Tagesdosis von 20 mg nicht überschreiten.
Itraconazol 200 mg einmal täglich, 4 Tage	40 mg als Einmalgabe	3,3	
Fosamprenavir 700 mg zweimal täglich/ Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg zweimal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	2,3	
Elbasvir 50 mg + Grazoprevir 200 mg einmal täglich, 13 Tage	10 mg als Einmalgabe	1,95	Bei gemeinsamer Anwendung mit Präparaten, die Letemovir enthalten, sollte die Atorvastatin-Dosis eine Tagesdosis von 20 mg nicht überschreiten.
Letemovir 480 mg einmal täglich, 10 Tage	20 mg als Einmalgabe	3,29	
Nelfinavir 2 × 1250 mg tgl., 14 Tage	1 × 10 mg tgl., 28 Tage	1,74	Keine besonderen Empfehlungen
Grapefruitsaft 240 ml, einmal täglich <sup>c</sup>	40 mg als Einmalgabe	1,37	Große Mengen Grapefruitsaft und Atorvastatin sollten nicht gleichzeitig eingenommen werden.
Diltiazem 240 mg einmal täglich, 28 Tage	40 mg als Einmalgabe	1,51	Nach Therapiebeginn oder Dosisanpassung von Diltiazem wird eine geeignete klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Erythromycin 500 mg viermal täglich, 7 Tage	10 mg als Einmalgabe	1,33	Es werden eine niedrigere Maximaldosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Amlodipin 10 mg als Einmalgabe	80 mg als Einmalgabe	1,18	Keine besonderen Empfehlungen
Cimetidin 300 mg viermal täglich, 2 Wochen	10 mg einmal täglich über 2 Wochen	1,00	Keine besonderen Empfehlungen
Colestipol 10 g zweimal täglich, 24 Wochen	40 mg einmal täglich für 8 Wochen	0,74**	Keine besonderen Empfehlungen
Antazidasuspension aus Magnesium- und Aluminiumhydroxid, 30 ml viermal täglich, 17 Tage	10 mg einmal täglich über 15 Tage	0,66	Keine besonderen Empfehlungen
Efavirenz 600 mg einmal täglich, 14 Tage	10 mg über 3 Tage	0,59	Keine besonderen Empfehlungen
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 7 Tage (gleichzeitige Verabreichung)	40 mg als Einmalgabe	1,12	Falls eine Komedikation notwendig ist, wird eine gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin zusammen mit Rifampicin unter klinischer Kontrolle empfohlen.
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 5 Tage (getrennte Verabreichung)	40 mg als Einmalgabe	0,20	
Gemfibrozil 600 mg zweimal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	1,35	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Fenofibrat 160 mg zweimal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	1,03	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.

## Fortsetzung der Tabelle

Gemeinsam angewendetes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	AUC <sup>a</sup> -Verhältnis	Klinische Empfehlungen <sup>b</sup>
Boceprevir 800 mg dreimal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	2,3	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen. Die Atorvastatin-Dosis sollte bei gleichzeitiger Gabe von Boceprevir 20 mg täglich nicht überschreiten.

<sup>a</sup> Angabe als Verhältnis der Behandlungen (Komedikation plus Atorvastatin im Vergleich zu Atorvastatin alleine)

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

<sup>c</sup> Enthält einen oder mehrere Inhaltsstoffe, die CYP3A4 hemmen, und kann die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen. Ein Glas Grapefruitsaft (240 ml) führte darüber hinaus zu einer 20,4%igen Abnahme der AUC des aktiven 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 (Atorvastatin und Metaboliten) HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren um das 1,3-Fache.

\*\* Verhältnis basierend auf einer einzelnen Probe 8 bis 16 Stunden nach der Dosierung.

Tabelle 2: Auswirkungen von Atorvastatin auf die Pharmakokinetik von gemeinsam angewendeten Arzneimitteln

Atorvastatin-Anwendung und -Dosierung	Gemeinsam angewendetes Arzneimittel		
	Arzneimittel und Dosierung (mg)	AUC <sup>a</sup> -Verhältnis	Klinische Empfehlungen
80 mg einmal täglich über 10 Tage	Digoxin 0,25 mg einmal täglich, 20 Tage	1,15	Patienten, die Digoxin einnehmen, sollten angemessen klinisch überwacht werden.
40 mg einmal täglich über 22 Tage	Orales Kontrazeptivum einmal täglich, 2 Monate – Norethisteron 1 mg – Ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Keine besonderen Empfehlungen
80 mg einmal täglich über 15 Tage	Phenazon <sup>b</sup> , 600 mg als Einmalgabe	1,03	Keine besonderen Empfehlungen
10 mg Einzeldosis	Tipranavir 500 mg zweimal täglich/ Ritonavir 200 mg zweimal täglich, 7 Tage	1,08	Keine besonderen Empfehlungen
1 × 10 mg tgl., 4 Tage	Fosamprenavir 1400 mg zweimal täglich, 14 Tage	0,73	Keine besonderen Empfehlungen
10 mg einmal täglich für 4 Tage	Fosamprenavir 700 mg zweimal täglich/ Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 14 Tage	0,99	Keine besonderen Empfehlungen

<sup>a</sup> Angabe als Verhältnis der Behandlungen (Komedikation plus Atorvastatin im Vergleich zu Atorvastatin alleine)

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

während der Schwangerschaft sollte nur einen geringen Einfluss auf das Langzeitrisko einer primären Hypercholesterinämie haben.

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

#### Stillzeit

Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird

in einem Interquartilbereich von 3 bis 7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat.

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

#### Fertilität

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

Bei einigen Patienten, die mit Calciumblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

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

Zu den Auswirkungen einer Amlodipin/Atorvastatin-Fixkombination auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden keine Studien durchgeführt.

Wenn man jedoch die pharmakodynamischen Eigenschaften des in AmloAto APONTIS enthaltenen Wirkstoffs Amlodipin berücksichtigt, muss mit einem möglichen Auftreten von Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit gerechnet werden. Dies ist beim Lenken von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.8).

Atorvastatin hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Alle Nebenwirkungen, die unter den Einzelsubstanzen Atorvastatin und Amlodipin beobachtet wurden, sind potenzielle Nebenwirkungen von AmloAto APONTIS.

Die am häufigsten unter Amlodipin berichteten Nebenwirkungen der Behandlung sind Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Palpitationen, Hautrötung mit Wärmegefühl, Bauchschmerzen, Übelkeit, Knöchelschwellungen, Ödeme und Müdigkeit.

In der 16.066 Patienten (8.755 Atorvastatin und 7.311 Placebo) mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 53 Wochen umfassenden Datenbank der placebokontrollierten klinischen Studien mit Atorvastatin

brachen 5,2% der Atorvastatin- Patienten und 4,0% der Patienten unter Placebo die Therapie wegen Nebenwirkungen ab.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Nebenwirkungsprofile von Atorvastatin und Amlodipin auf Basis der Daten aus klinischen Studien sowie der umfangreichen Erfahrungen nach der Zulassung dargestellt.

Die Häufigkeitsangaben entsprechen folgenden geschätzten Inzidenzen: häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 3

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Es gibt keine Informationen zu Überdosierungen mit Amlodipin/Atorvastatin beim Menschen.

Tabelle 3

Organsystem nach MedDRA	Häufigkeit	Atorvastatin	Amlodipin
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Nasopharyngitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Thrombozytopenie	
	Sehr selten		Leukozytopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Allergische Reaktionen	
	Sehr selten	Anaphylaxie	Allergische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hyperglykämie	
	Gelegentlich	Hypoglykämie, Gewichtszunahme, Anorexie	
	Sehr selten		Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Schlaflosigkeit, Alpträume	Depressionen, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst), Schlaflosigkeit
	Selten		Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen	Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen (insbesondere zu Beginn der Behandlung)
	Gelegentlich	Benommenheit, Parästhesien, Hypästhesien, Störung des Geschmacksempfindens, Amnesie	Tremor, Störung des Geschmacksempfindens, Synkope, Hypästhesien, Parästhesien
	Selten	Periphere Neuropathie	
	Sehr selten		Erhöhter Muskeltonus, periphere Neuropathie
	Nicht bekannt	Myasthenia gravis	Extrapyramidales Syndrom
Augenerkrankungen	Häufig		Sehstörungen (einschl. Diplopie)
	Gelegentlich	Verschwommenes Sehen	
	Selten	Sehstörungen	
	Nicht bekannt	Okuläre Myasthenie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus	Tinnitus
	Sehr selten	Hörverlust	
Herzerkrankungen	Häufig		Palpitationen
	Gelegentlich		Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikulärer Tachykardie, Vorhofflimmern)
	Sehr selten		Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Häufig		Hautrötung mit Wärmegefühl
	Gelegentlich		Hypotone Kreislaufreaktionen
	Sehr selten		Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Pharyngolaryngeale Schmerzen, Nasenbluten	Dyspnoe
	Gelegentlich		Rhinitis, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Verstopfung, Blähungen, Dyspepsie, Übelkeit, Durchfall	Ober- und Unterbauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)
	Gelegentlich	Erbrechen, Ober- und Unterbauchschmerzen, Aufstoßen, Pankreatitis	Erbrechen, Mundtrockenheit
	Sehr selten		Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie

Fortsetzung der Tabelle

Organsystem nach MedDRA	Häufigkeit	Atorvastatin	Amlodipin
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatitis	
	Selten	Cholestase	
	Sehr selten	Leberversagen	Hepatitis, Ikterus, Anstieg der hepatischen Enzyme (meistens im Zusammenhang mit Cholestase)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus, Alopezie	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria
	Selten	Angioneurotisches Ödem, bullöses Exanthem einschl. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse	
	Sehr selten		Angioödem, Erythema exsudativum multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Lichtempfindlichkeit
	Nicht bekannt		Toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Häufig	Myalgien, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelspasmen, Gelenkschwellungen, Rückenschmerzen	Knöchelschwellungen, Muskelkrämpfe
	Gelegentlich	Nackenschmerzen, Muskelschwäche	Arthralgien, Myalgien, Rückenschmerzen
	Selten	Myopathie, Myositis (siehe Abschnitt 4.4), Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.4), Muskelruptur, Tendinopathie (manchmal kompliziert durch eine Sehnenruptur)	
	Sehr selten	Lupus-ähnliches Syndrom	
	Nicht bekannt	Nekrotisierende autoimmune Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich		Störungen beim Wasserlassen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich		Impotenz, Gynäkomastie
	Sehr selten	Gynäkomastie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig		Ödeme
	Häufig		Müdigkeit, Schwächegefühl
	Gelegentlich	Unwohlsein, Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, periphere Ödeme, Erschöpfung, Fieber	Thoraxschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein
Untersuchungen	Häufig	Veränderte Leberfunktionstests*, erhöhte Kreatinkinase im Serum**	
	Gelegentlich	Positiver Test auf weiße Blutzellen im Urin	Gewicht erhöht, Gewicht erniedrigt

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

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

### Amlodipin

Die Erfahrungen mit beabsichtigten Überdosierungen bei Menschen sind begrenzt.

Die vorliegenden Daten für Amlodipin lassen vermuten, dass eine markante Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise Reflextachykardie führen kann. Ausgeprägte und möglicherweise anhaltende systemische Hypotonie bis hin zu und einschließlich einer tödlichen Schockreaktion wurden berichtet.

Als Folge einer Überdosierung mit Amlodipin wurde selten von nicht-kardiogenem Lungenödem berichtet, welches sich verzögert manifestieren kann (24–48 Stunden nach Einnahme) und Beatmungshilfe erforderlich

macht. Frühzeitige Wiederbelebensmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.

### Behandlung

Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz und der Urinausscheidung.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor verabreicht werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Calci-

umgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Calciumkanalblockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird.

Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht erfolgversprechend.

### Atorvastatin

Eine spezielle Behandlung bei Überdosierung mit Atorvastatin 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 Plasmaproteinen gebunden wird, lässt eine Hämodialyse keine signifikante Beschleunigung der Atorvastatin-Clearance erwarten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer, andere Kombinationen: Atorvastatin und Amlodipin. ATC-Code: C10BX03

#### Atorvastatin

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

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

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

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

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

#### Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

In eine offene Multizenter-Compassionate-Use-Studie über 8 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.

#### 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 1. 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.

Siehe Tabelle 4

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],  $p = 0,0008$ ) jedoch nicht bei den mit Atenolol behandelten Patienten (HR 0,83 [0,59 bis 1,17],  $p = 0,287$ ).

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

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

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

Siehe Tabelle 5 auf Seite 10

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

#### Amlodipin

Amlodipin ist ein Calciumantagonist vom Dihydropyridintyp, der den Einstrom von Calciumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Calciumkanäle; Calciumkanalblocker). Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf der Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur.

Tabelle 4

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)

Tabelle 5

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

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

Bei Hypertonikern führt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist bei Amlodipin-gabe nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.

Unter Amlodipin kam es zu keinen unerwünschten metabolischen Wirkungen oder zu Veränderungen der Lipidwerte. Es kann bei Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht angewendet werden.

#### Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Grad II bis IV zeigten hämodynamische Untersuchungen und kontrollierte klinische Belastungsstudien keine klinische Verschlechterung durch Amlodipin. Messparameter waren Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik. Eine placebokontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III bis IV, die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigte, dass Amlodipin zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte.

In einer anschließenden, langfristigen und placebokontrollierten Studie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III und IV ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrundeliegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, ergab sich für Amlodipin kein Einfluss auf die gesamte kardiovaskuläre Mortalität. In der gleichen Patientenpopulation wurde Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemen in Verbindung gebracht.

#### Treatment-to-Prevent-Heart-Attack(ALLHAT)-Studie

Um neuere Therapieansätze zu vergleichen, wurden die Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität in einer randomisierten doppelblinden Studie untersucht (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, [ALLHAT]): täglich 2,5 bis 10 mg Amlodipin (Calciumkanalblocker) oder 10 bis 40 mg Lisinopril (ACE-Hemmer) täglich als First-Line-Therapie im Vergleich mit dem Thiaziddiuretikum Chlortalidon (12,5 bis

25 mg täglich) bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie.

In diese Studie wurden insgesamt 33.357 Hypertoniepatienten ab einem Alter von 55 Jahren eingeschlossen und über durchschnittlich 4,9 Jahre beobachtet. Sie hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Apoplex in der Anamnese (> 6 Monate vor Einschluss in die Studie) bzw. eine andere nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung (insgesamt 51,5 %), Typ-2-Diabetes (36,1 %) HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), durch EKG oder Echokardiographie bestätigte linksventrikuläre Hypertrophie (20,9 %), Zigarettenraucher (21,9 %).

Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Tod durch koronare Herzkrankheit und nicht tödlichem Myokardinfarkt. Zwischen der Amlodipintherapie und der Chlortalidontherapie ergab sich hinsichtlich des primären Endpunkts kein signifikanter Unterschied (RR 0,98; 95 %-KI 0,90 bis 1,07; p = 0,65). Bei den sekundären Endpunkten war die Häufigkeit von Herzinsuffizienz (Bestandteil eines zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipintherapie im Vergleich mit der Chlortalidongruppe signifikant höher (10,2 % vs. 7,7 %; RR 1,38; 95 %-KI 1,25 bis 1,52; p < 0,001). Bei der Gesamt mortalität gab es jedoch zwischen der Amlodipintherapie und der Chlortalidontherapie keine signifikanten Unterschiede (RR 0,96; 95 %-KI 0,89 bis 1,02; p = 0,20).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Atorvastatin

#### 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. Obwohl Nahrung auf der Basis von  $C_{max}$  und AUC die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption um ca. 25 % bzw. 9 %

verringert, ist die LDL-C-Reduktion ähnlich, unabhängig davon, ob Atorvastatin mit oder ohne Nahrung eingenommen wird. Im Vergleich zu einer Einnahme am Morgen sind die Atorvastatin Plasmaspiegel bei Einnahme am Abend erniedrigt (um ca. 30 % bezogen auf  $C_{max}$  und AUC). Die Verminderung des LDL-C bleibt jedoch unverändert, unabhängig von der Tageszeit der Einnahme.

#### Verteilung

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

#### Biotransformation

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

#### Elimination

Atorvastatin wird nach hepatischer und/oder extrahepatischer Umwandlung hauptsächlich über die Galle eliminiert. Jedoch scheint Atorvastatin keinem signifikanten enterohepatischen Kreislauf zu unterliegen. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Atorvastatin aus dem Plasma beträgt beim Menschen annähernd 14 Stunden. Die Halbwertszeit für die HMG-CoA-Reduktase-Hemmaktivität beträgt annähernd 20 bis 30 Stunden. Dies wird auf den Beitrag der aktiven Metaboliten zurückgeführt. Nach oraler Gabe werden weniger als 2 % einer Atorvastatin-Dosis im Urin wiedergefunden.

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

Besondere Patientengruppen
**Ältere Patienten**

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

**Geschlecht**

Die Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten unterscheiden sich bei Frauen (ungefähr 20 % höherer  $C_{max}$ - und ca. 10 % geringerer AUC-Wert) von denen bei Männern. Diese Unterschiede hatten keine klinische Bedeutung; es resultierten daraus keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Wirkung auf die Lipide zwischen Männern und Frauen.

**Eingeschränkte Nierenfunktion**

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

**Eingeschränkte Leberfunktion**

Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten sind deutlich erhöht ( $C_{max}$  annähernd 16-fach und AUC annähernd 11-fach) bei Patienten mit einer chronischen, durch Alkohol bedingten Lebererkrankung (Child-Pugh B).

**SLCO1B1-Polymorphie**

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

**AmloAator**
Resorption

Nach Einnahme therapeutischer Dosen wird AmloAator gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen nach 6 bis 12 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen beträgt etwa 64 bis 80 %. Die Bioverfügbarkeit von AmloAator ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden AmloAators an Plasmaeiweiße gebunden sind.

Biotransformation / Elimination

Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. AmloAator wird in der Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Urin werden 10 % der Substanz unverändert sowie 60 % der Metaboliten ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen
**Ältere Patienten**

Die Zeitspanne bis zum Erreichen von maximalen Plasmakonzentrationen ist bei älteren und jüngeren Patienten gleich. Bei älteren Patienten scheint die AmloAator-Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

**Eingeschränkte Leberfunktion**

Zur Anwendung von AmloAator bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigen eine verringerte Clearance von AmloAator, was zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer um ca. 40 bis 60 % erhöhten AUC führt.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**
**Atorvastatin**

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

Aus tierexperimentellen Studien gibt es Hinweise, dass HMG-CoA-Reduktase-Hemmer die Entwicklung von Embryo oder Fötus beeinflussen können. Bei Ratten, Kaninchen und Hunden beeinflusste Atorvastatin die Fertilität nicht und es war nicht teratogen. Bei maternal toxischen Dosen wurde jedoch bei Ratten und Kaninchen eine fötotoxische Wirkung beobachtet. Bei einer Exposition des Muttertiers mit hohen Atorvastatin-Dosen kam es bei Ratten zu einer verzögerten Entwicklung und einer verringerten Überlebensrate des Nachwuchses. Bei Ratten ergaben sich Hinweise auf eine Plazentagängigkeit. Die Atorvastatin-Konzentrationen sind bei Ratten im Plasma und der Muttermilch ähnlich. Ob Atorvastatin oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen, ist nicht bekannt. Atorvastatin hatte in Dosen bis zu 175 bzw. 225 mg/kg/Tag keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher und weiblicher Tiere und war nicht teratogen.

**AmloAator**
Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf

mg/m<sup>2</sup>) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit AmloAator behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit AmloAatorbesitz in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über 2 Jahre AmloAator in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebenso viel und für Ratten das Doppelte\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Genoder auf dem Chromosomenniveau.

\* ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**
**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**
Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose  
Schweres basisches Magnesiumcarbonat  
Natriumdozylsulfat  
Hyprolose  
Croscarmellose-Natrium  
Mannitol (Ph. Eur.)  
Schweres Magnesiumoxid  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 4000  
Talkum  
Indigocarmin (E 132)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Filmtabletten sind verpackt in OPA/Al/PVC/Al-Blisterpackungen und in einen Umkarton eingeschoben.

Packungsgrößen: 10, 28, 30, 50, 90 oder 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

APONTIS PHARMA Deutschland GmbH & Co. KG  
Alfred-Nobel-Straße 10  
40789 Monheim  
Telefon: 02173/8955-4949  
Telefax: 02173/8955-4941

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

99451.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
20. Februar 2019  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
15. Mai 2023

**10. STAND DER INFORMATION**

August 2023

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt