

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for atorvastatin er de videnskabelige konklusioner følgende:

I lyset af de tilgængelige data om myopati og rabdomyolyse efter samtidig brug af atorvastatin og daptomycin, om lichenoid lægemiddelreaktion og om vaskulitis fra litteraturen, spontane tilfælde, herunder nogle tilfælde med en tæt tidsmæssig sammenhæng, en *positiv dechallenge* og/eller *rechallenge* og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem myopati og rabdomyolyse efter samtidig brug af atorvastatin og daptomycin, mellem atorvastatin og lichenoid lægemiddelreaktion og mellem atorvastatin og vaskulitis i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler indeholdende atorvastatin bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for atorvastatin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende atorvastatin forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Der skal tilføjes en advarsel som følger:

Samtidig behandling med andre lægemidler

[...]

Risikoen for myopati og/eller rhabdomyolyse kan øges ved samtidig administration af HMG-CoA-reduktasehæmmere (f.eks. atorvastatin) og daptomycin (se pkt. 4.5). Det bør overvejes at seponere <produktnavn> midlertidigt hos patienter, som tager daptomycin, medmindre fordelene ved samtidig administration opvejer risikoen. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal CK-niveauer måles 2-3 gange om ugen, og patienterne skal overvåges nøje for tegn eller symptomer, der kan repræsentere myopati.

- Pkt. 4.5

Der skal tilføjes en interaktion som følger:

[...] Andre lægemidlers påvirkning af <produktnavn>

[...]

Colchicin: Selv om der ikke er udført interaktionsstudier med atorvastatin og colchicin, er der blevet rapporteret om tilfælde af myopati ved samtidig administration af atorvastatin og colchicin, og der skal udvises forsigtighed ved ordination af atorvastatin sammen med colchicin.

Daptomycin: Der er blevet rapporteret om tilfælde af myopati og/eller rhabdomyolyse ved samtidig administration af HMG-CoA-reduktasehæmmere (f.eks. atorvastatin) og daptomycin. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, anbefales passende klinisk overvågning (se pkt. 4.4).

[...]

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen **"Vaskulære sygdomme"** med hyppigheden "sjælden":

Vaskulitis

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen "Hud og subkutane væv" med hyppigheden "sjælden":

Lichenoid lægemiddelreaktion

Indlægsseddel

- Punkt 2

Der skal tilføjes en interaktion som følger:

[...] Det skal du vide, før du begynder at tage <produkt navn>

Brug af andre lægemidler sammen med <produkt navn>

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Visse typer lægemidler kan ændre virkningen af atorvastatin, eller deres virkning kan ændres af atorvastatin. Denne form for interaktion kan gøre det ene eller begge lægemidler mindre effektive. Alternativt kan det øge risikoen eller alvorligheden af bivirkninger, inklusive den alvorlige tilstand kendt som rhabdomyolyse, som er beskrevet i afsnit 4:

[...]

- **daptomycin (et lægemiddel, der bruges til at behandle komplicerede infektioner i huden eller hudens struktur og bakterier i blodet).**

- Punkt 4

Følgende bivirkninger skal tilføjes med hyppigheden "sjældent":

[...]

Andre mulige bivirkninger med <produkt navn>

Sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

[...]

- **udslæt, der kan opstå på huden, eller sår i munden (lichenoid lægemiddelreaktion)**
- **lilla hudlæsioner (tegn på blodkarsbetændelse, vaskulitis)**

Bilag III

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i juni 2024
Oversættelserne af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	12. august 2024
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	10. oktober 2024