

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Atorvastatin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und aus Spontanberichten zu Myopathie und Rhabdomyolyse im Anschluss an die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin und Daptomycin, zu lichenoider Arzneimittelreaktion und Vaskulitis, die in mehreren Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang, eine positive Dechallenge und/oder Rechallenge aufweisen, und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus kommt der PRAC zu dem Schluss, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Myopathie und Rhabdomyolyse im Anschluss an die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin und Daptomycin, zwischen Atorvastatin und einer lichenoiden Arzneimittelreaktion sowie zwischen Atorvastatin und Vaskulitis zumindest eine begründete Möglichkeit ist. Der PRAC ist zu dem Schluss gekommen, dass die Produktinformation von Atorvastatin-haltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollte.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Atorvastatin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Atorvastatin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II
Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln

[...]

Bei gleichzeitiger Verabreichung von HMG-CoA-Reduktasehemmern (z. B. Atorvastatin) und Daptomycin kann das Risiko einer Myopathie und/oder Rhabdomyolyse erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5). Es sollte in Erwägung gezogen werden, <Arzneimittelname> bei Patienten, welche mit Daptomycin behandelt werden, vorübergehend abzusetzen, es sei denn, der Nutzen der gleichzeitigen Anwendung überwiegt das Risiko. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung unvermeidbar ist, sollten die CK-Werte zwei bis drei Mal wöchentlich bestimmt werden, und die Patienten sollten engmaschig auf jegliche Anzeichen oder Symptome hin überwacht werden, die auf eine Myopathie hindeuten könnten.

- Abschnitt 4.5

Folgende Arzneimittelwechselwirkung sollte hinzugefügt werden:

[...] Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf <Arzneimittelname>

[...]

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

Daptomycin: Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von HMG-CoA-Reduktasehemmern (z. B. Atorvastatin) und Daptomycin wurden Fälle von Myopathie und/oder Rhabdomyolyse berichtet. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung unvermeidbar ist, wird zu einer angemessenen klinischen Überwachung geraten (siehe Abschnitt 4.4).

[...]

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der SOC **„Gefäßerkrankungen“** mit einer Häufigkeit „Selten“ hinzugefügt werden:

Vaskulitis

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ mit einer Häufigkeit „Selten“ hinzugefügt werden:

Lichenoide Arzneimittelreaktion

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Folgende Arzneimittelwechselwirkung sollte hinzugefügt werden:

[...] Was sollten Sie vor der Einnahme von <Arzneimittelname> beachten?

Einnahme von <Arzneimittelname> zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Es gibt einige andere Arzneimittel, welche die Wirkung von Atorvastatin verändern können oder deren Wirkung durch Atorvastatin 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:

[...]

- **Daptomycin (ein Arzneimittel, das zur Behandlung von komplizierten Haut- und Hautstrukturinfektionen sowie Bakterien im Blut angewendet wird).**

- Abschnitt 4

Die folgenden Nebenwirkungen sollten mit einer Häufigkeit „Selten“ hinzugefügt werden:

[...]

Weitere mögliche Nebenwirkungen bei Anwendung von <Arzneimittelname>

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

[...]

- **Hautausschlag oder Wunden im Mund (lichenoide Arzneimittelreaktion)**
- **violette Hautschädigungen (Anzeichen einer Entzündung der Blutgefäße, Vaskulitis)**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juni 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	12. August 2024
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	10. Oktober 2024