

Bilag I

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

Videnskabelige konklusioner

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

På baggrund af opdaterede oplysninger fra interaktionsstudier af atorvastatin med de antivirale midler elbasvir/grazoprevir og glecaprevir/pibrentasvir, der viste stigninger i plasmaniveauerne af atorvastatin ved disse samtidige administrationer, konkluderede PRAC, at relevante kontraindikationer og advarsler vedrørende disse lægemidler er nødvendige for at minimere risikoen for dosisrelaterede bivirkninger såsom myopati. Indlægssedlen opdateres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for atorvastatin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder atorvastatin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende atorvastatin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

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

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

Produktresumé

4.2 Dosering og administration

Dosering

[...]

Samtidig administration med andre lægemidler

Hos patienter, der tager de antivirale midler elbasvir/grazoprevir mod hepatitis C samtidig med atorvastatin, må dosis af atorvastatin ikke overstige 20 mg/dag (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Atorvastatin er kontraindiceret hos patienter:

[...]

- behandlet med de antivirale midler glecaprevir/pibrentasvir mod hepatitis C

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Risiko for rhabdomyolyse er øget, hvis atorvastatin gives samtidig med visse andre lægemidler, som kan øge atorvastatins plasmakoncentration, såsom potente CYP3A4-hæmmere eller transportproteiner (f.eks. ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol og hiv-proteasehæmmere, herunder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, **tipranavir/ritonavir** osv.). Risikoen for myopati kan også øges ved samtidig administration af gemfibrozil og andre fibrater, **antivirale midler til behandling af hepatitis C (HCV)** (boceprevir, **telaprevir, elbasvir/grazoprevir**), erythromycin, niacin **eller** ezetimib, ~~telaprevir eller kombinationen af tipranavir/ritonavir~~. Alternative behandlinger (uden interaktion) bør overvejes i stedet for disse lægemidler, hvis det er muligt.

[...]

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på atorvastatin

Atorvastatin metaboliseres via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) og er et substrat for levertransportørerne, det organiske aniontransporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1) og 1B3 (OATP1B3)-transportøren. Metabolitter af atorvastatin er substrater for OATP1B1. Atorvastatin er også identificeret som et substrat for MDR1 (multi-drug resistance protein 1) og BCRP (breast cancer resistance protein 1), der kan begrænse den intestinale absorption og den biliære clearance af atorvastatin (se pkt. 5.2). Atorvastatin metaboliseres af cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) og er et substrat til transport af proteiner, f.eks. leveroptagelsestransportøren OATP1B1. Samtidig administration af lægemidler, der hæmmer CYP3A4, eller transportproteiner kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af atorvastatin og øget risiko for myopati. Denne risiko kan også være øget ved samtidig administration af atorvastatin med andre lægemidler, der kan forårsage myopati, f.eks. fibrater og ezetimib (se pkt. 4.3 og 4.4).

CYP3A4-hæmmere

Det er påvist, at potente CYP3A4-hæmmere kan medføre kraftigt forøgede koncentrationer af atorvastatin (se tabel 1 samt specifik information nedenfor). Samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol **visse antivirale midler, der anvendes i**

behandlingen af HCV (f.eks. elbasvir/grazoprevir), samt hiv-proteasehæmmere, herunder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir og darunavir m.fl.) bør så vidt muligt undgås. I tilfælde hvor samtidig administration af disse lægemidler og atorvastatin ikke kan undgås, skal lavere initial- og maksimaldoser af atorvastatin overvejes. Det anbefales desuden, at der foretages passende klinisk monitorering af patienten (se tabel 1).

[...]

Transportprotein-hæmmere

Hæmmere af transportproteiner (f.eks. ciclosporin) kan øge den systemiske atorvastatin eksponering (se tabel 1) Det er ukendt, hvordan hæmning af transportproteiner i leveren påvirker atorvastatinkoncentrationen i hepatocytter. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, anbefales dosisreduktion og klinisk monitorering af virkning (se tabel 1).

[...]

Tabel 1: Andre lægemidlers påvirkning af atorvastatins farmakokinetik

Samtidigt administreret lægemiddel og dosisregime	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	AUC-ratio ^{&}	Klinisk rekommandation [#]

[...]

<u>Glecaprevir 400 mg 1 gang dagligt/ Pibrentasvir 120 mg 1 gang dagligt, 7 dage</u>	<u>10 mg 1 gang dagligt i 7 dage</u>	<u>8,3</u>	<u>Samtidig administration med produkter, der indeholder glecaprevir eller pibrentasvir, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).</u>
---	---	-------------------	---

[...]

<u>Elbasvir 50 mg 1 gang dagligt/ Grazoprevir 200 mg 1 gang dagligt, 13 dage</u>	<u>10 mg enkeltdosis</u>	<u>1,95</u>	<u>Daglig atorvastatindosis må ikke overstige 20 mg, når det administreres sammen med produkter, der indeholder elbasvir eller grazoprevir.</u>
---	---------------------------------	--------------------	--

[...]

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Elimination

[...]

Atorvastatin er substrat for levertransportørerne, det organiske aniontransporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1) og 1B3 (OATP1B3)-transportøren. Metabolitter af atorvastatin er substrater for OATP1B1. Atorvastatin er også identificeret som substrat for effluxtransportører, MDR1 (multidrug resistance protein 1) og BCRP (breast cancer resistance protein), der kan begrænse den intestinale absorption og den biliære clearance af atorvastatin.

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage atorvastatin

Tag ikke Atorvastatin

- **Hvis du bruger kombinationen glecaprevir/pibrentasvir til behandling af hepatitis C**

[...]

Brug af anden medicin sammen med atorvastatin

- Noget medicin, der bruges i behandlingen af hepatitis C, f.eks. telaprevir, **boceprevir** **og kombinationen elbasvir/grazoprevir**
- Anden medicin, der vides at påvirke {Særnavn} omfatter ezetimib (kolesterolsænkende), warfarin (blodfortyndende), orale præventionsmidler, stiripentol (krampestillende middel mod epilepsi), cimetidin (mod halsbrand og mavesår), phenazon (smertestillende middel), colchicin (bruges i behandling af podagra) **og** antacider (syreneutraliserende medicin indeholdende aluminium eller magnesium) ~~og boceprevir (til behandling af leversygdom, som f.eks. hepatitis C)~~

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde, juni 2018
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	11. august 2018
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	10. oktober 2018