

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:

Basierend auf aktualisierten Informationen aus Studien zu Wechselwirkungen von Atorvastatin mit den Virostatika Elbasvir/Grazoprevir und Glecaprevir/Pibrentasvir, in denen bei gemeinsamer Anwendung mit diesen Arzneimitteln erhöhte Plasmakonzentrationen von Atorvastatin nachgewiesen wurden, kam der PRAC zu dem Schluss, dass entscheidende Hinweise zu Kontraindikationen und Warnhinweise in Bezug auf diese Arzneimittel erforderlich seien, um das Risiko für dosisabhängige Nebenwirkungen, wie z. B. Myopathie, zu verringern. Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen 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 nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Atorvastatin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend 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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

[...]

Gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln

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

4.3 Gegenanzeigen

Atorvastatin ist kontraindiziert 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

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

[...]

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen gleichzeitig verabreichter 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 von MDR1 (multi-drug resistance protein 1) und BCRP (breast cancer resistance protein) identifiziert, wodurch die intestinale Resorption und biliäre Ausscheidung von Atorvastatin begrenzt sein könnten (siehe Abschnitt 5.2). ~~Atorvastatin wird durch das Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 (CYP3A4) metabolisiert und ist ein Substrat von Transportproteinen, z. B. dem hepatischen Aufnahme-Transportprotein OATP1B1.~~ Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Hemmstoffe von CYP3A4 oder von Transportproteinen sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und einem erhöhten Myopathierisiko führen. Auch bei der gleichzeitigen Gabe von Atorvastatin zusammen mit anderen Arzneimitteln, die ein Myopathie-induzierendes Potenzial aufweisen, wie etwa Fibrate und Ezetimib, kann das Risiko erhöht sein (siehe Abschnitt **4.3 und** 4.4).

Hemmstoffe von CYP3A4

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

[...]

Hemmstoffe von Transporterproteinen

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

[...]

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

Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	AUC ^a -Verhältnis	Klinische Empfehlungen ^b

[...]

<u>Glecaprevir 400 mg einmal täglich/Pibrentasvir 120 mg einmal täglich, 7 Tage</u>	<u>10 mg einmal täglich für 7 Tage</u>	<u>8,3</u>	<u>Eine gemeinsame Anwendung mit Präparaten, die Glecaprevir oder Pibrentasvir enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</u>
--	---	-------------------	---

[...]

<u>Elbasvir 50 mg einmal täglich/Grazoprevir 200 mg einmal täglich, 13 Tage</u>	<u>10 mg Einzeldosis</u>	<u>1,95</u>	<u>Bei gemeinsamer Anwendung mit Präparaten, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, sollte die Atorvastatin-Dosis eine Tagesdosis von 20 mg nicht überschreiten.</u>
--	---------------------------------	--------------------	---

[...]

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Elimination

[...]

Atorvastatin ist ein Substrat der hepatischen Transporter OATP1B1 (organic anion-transporting polypeptide 1B1) and OATP1B3 (organic anion-transporting polypeptide 1B3). Metaboliten von Atorvastatin sind Substrate von OATP1B1. Atorvastatin wird außerdem als Substrat der Efflux-Transporter MDR1 (multi-drug resistance protein 1) und BCRP (breast

cancer resistance protein) identifiziert, wodurch die intestinale Resorption und biliäre Ausscheidung von Atorvastatin begrenzt sein könnten.

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Atorvastatin beachten?

Atorvastatin darf nicht eingenommen werden,

- **wenn Sie eine Kombination aus Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung einer Hepatitis C erhalten**

[...]

Einnahme von Atorvastatin zusammen mit anderen Arzneimitteln

- einige Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis C (z. B. Telaprevir, **Boceprevir und die Kombination aus Elbasvir/Grazoprevir**)
- Zu den weiteren Arzneimitteln mit bekannten Wechselwirkungen mit {Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels} zählen u. a. Ezetimib (zur Cholesterinsenkung), Warfarin (zur Verhinderung von Blutgerinnseln), die Antibabypille (orale Kontrazeptiva), Stiripentol (zur Krampfhemmung bei Epilepsie), Cimetidin (bei Sodbrennen und Magengeschwüren), Phenazon (ein Schmerzmittel), Colchicin (zur Behandlung von Gicht) **und** Antazida (aluminium- oder magnesiumhaltige Arzneimittel bei Magenverstimmung) ~~und Boceprevir (zur Behandlung von Lebererkrankungen wie Hepatitis C)~~

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juni 2018
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	11. August 2018
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	10. Oktober 2018