

## **Liite I**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt atorvastatiinia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Atorvastatiinin ja viruslääkkeiden elbasviirin/gratsopreviirin ja glekapreviirin/pibrentasviirin välisissä yhteisvaikutustutkimuksissa osoitettiin, että plasman atorvastatiinipitoisuus suureni yhteisannossa näiden lääkeaineiden kanssa. PRAC:n päätelmä näiden päivitettyjen tietojen perusteella on, että maininta näistä lääkkeistä on lisättävä asianmukaisesti vasta-aiheisiin ja varoituksiin annokseen liittyvien haittavaikutusten, kuten myopatian, riskin minimoimiseksi. Pakkausseloste on päivitettävä samalla tavalla.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

### **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Atorvastatiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että atorvastatiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin atorvastatiinia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

**Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset** (uusi teksti on alleiviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

## Valmisteyhteenveto

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

[...]

#### *Samanaikainen anto muiden lääkkeiden kanssa*

**Atorvastatiiniannos ei saa olla yli 20 mg vuorokaudessa, silloin kun potilas saa samanaikaisesti hepatiitti C:n viruslääkkeitä elbasviiriä/gratsopreviiriä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).**

### 4.3 Vasta-aiheet

Atorvastatiini on vasta-aiheista potilaalle:

[...]

**- jota hoidetaan hepatiitti C:n viruslääkkeillä glekapreviirillä/pibrentasviirillä**

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rabdomyolyyysin riski suurenee, kun atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti sellaisen lääkityksen kanssa, joka saattaa suurentaa atorvastatiinipitoisuutta plasmassa. Tällaisia lääkkeitä ovat voimakkaat CYP3A4:n tai kuljettajaproteiinien estäjät (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja HIV-proteaasin estäjät, mukaan lukien ritonaviiri, lopinaviiri, atansanaviiri, indinaviiri, darunaviiri, **tipranaviiri/ritonaviiri**, jne.). Myopatian riski voi myös suurentua, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti gemfibrosiilin ja muiden fibriinihappojohdannaisien, **hepatiitti C:n (HCV) hoidossa käytettävien viruslääkkeiden** (bosepreviiri, **telapreviiri, elbasviiri/gratsopreviiri**), erytromysiinin, niasiinin **tai** etsetimibin, ~~telapreviirin tai tipranaviiri/ritonaviiri yhdistelmän~~ kanssa. Jos mahdollista, näiden lääkitysten sijaan on harkittava sellaisten lääkkeitä, joilla ei ole yhteisvaikutuksia.

[...]

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

#### Samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vaikutus atorvastatiiniin

**Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) vaikutuksesta ja on maksan kuljettajien, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi 1B1:n (OATP1B1) ja 1B3:n (OATP1B3), substraatti. Atorvastatiinin metaboliitit ovat OATP1B1:n substraatteja. Atorvastatiini on tunnistettu myös monilääkeresistenssiin liittyvän proteiini 1:n (MDR1) ja rintasyövälle resistentin proteiinin (BCRP) substraatiksi, mikä saattaa rajoittaa atorvastatiinin imeytymistä suolistosta ja puhdistumaa sapen kautta (ks. kohta 5.2).** ~~Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) vaikutuksesta ja on kuljettajaproteiinien, kuten maksan soluunoton OATP1B1 kuljettajaproteiinin, substraatti. CYP 3A4:n tai kuljettajaproteiinien estäjien samanaikainen anto voi suurentaa atorvastatiinipitoisuutta plasmassa ja lisätä myopatian riskiä. Riski voi suurentua myös, kun atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti muiden myopatiaa aiheuttavien lääkkeitä, kuten fibraattien ja etsetimibin, kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).~~

#### *CYP3A4:n estäjät*

Voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien on osoitettu johtavan merkittävästi suurentuneisiin atorvastatiinipitoisuuksiin (ks. Taulukko 1 ja yksityiskohtaiset tiedot seuraavassa). Voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli,

ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, **jotkin HCV:n hoidossa käytettävät viruslääkkeet (esim. elbasviiri/gratsopreviiri)** ja erät HIV-proteaasin estäjät, mukaan lukien ritonaviiri, lopinaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, darunaviiri, jne.) samanaikaista antoa on mahdollisuuksien mukaan vältettävä. Jos näiden lääkkeiden ja atorvastatiinin samanaikaista antoa ei voida välttää, on harkittava atorvastatiinin aloitusannoksen ja enimmäisannoksen pienentämistä ja potilaan asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan (ks. Taulukko 1).

[...]

#### *Kuljettajienaproteiinin estäjät*

Kuljettajaproteiinin estäjät (esim. siklosporiini) voivat suurentaa systeemistä atorvastatiinialtistusta (ks. Taulukko 1). Maksan kuljettajaproteiinin estämisen vaikutuksia atorvastatiinipitoisuuksiin hepatosyyteissä ei tunneta. Jos samanaikaista antoa ei voida välttää, annoksen pienentämistä ja potilaan kliinistä seuranta vaikutuksen havaitsemiseksi suositellaan (ks. Taulukko 1).

[...]

Taulukko 1: Samanaikaisesti annettujen lääkkeiden vaikutus atorvastatiinin farmakokinetiikkaan

Samanaikaisesti annettu lääke ja lääkeannos	Atorvastatiini		
	Annos (mg)	AUC- & suhde	Kliininen suositus <sup>#</sup>

[...]

<b><u>Glekapreviiri 400 mg x 1/vrk / pibrentasviiri 120 mg x 1/vrk, 7 vrk ajan</u></b>	<b><u>10 mg x 1/vrk 7 vrk ajan</u></b>	<b><u>8,3</u></b>	<b><u>Ei saa antaa samanaikaisesti glekapreviiriä tai pibrentasviiriä sisältävän hoidon kanssa (ks. kohta 4.3).</u></b>
--	--	-------------------	---

[...]

<b><u>Elbasviiri 50 mg x 1/vrk / gratsopreviiri 200 mg x 1/vrk, 13 vrk ajan</u></b>	<b><u>10 mg kerta-annos</u></b>	<b><u>1,95</u></b>	<b><u>Atorvastatiinin päivittäinen annos ei saa ylittää 20 mg:aa samanaikaisen elbasviiriä tai gratsopreviiriä sisältävän hoidon aikana.</u></b>
---	---------------------------------	--------------------	--

[...]

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Eliminaatio

[...]

**Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) vaikutuksesta ja on maksan kuljettajien, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi 1B1:n (OATP1B1) ja 1B3:n (OATP1B3), substraatti. Atorvastatiinin metaboliitit ovat OATP1B1:n substraatteja. Atorvastatiini on tunnistettu myös monilääkeresistenssiin liittyvän proteiini 1:n (MDR1) ja rintasyövälle resistentin proteiinin (BCRP) substraatiksi, mikä saattaa rajoittaa atorvastatiinin imeytymistä suolistosta ja puhdistumaa sapen kautta.**

## Pakkausseloste

### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat atorvastatiinia

Älä ota atorvastatiinia

- **jos käytät glekapiiviirin/pibrentasviirin yhdistelmää hepatiitti C:n hoitoon**

[...]

Muut lääkevalmisteet ja atorvastatiini

- jotkut hepatiitti C:n hoitoon käytetyt lääkkeet, kuten telapreviiri, **bosepreviiri ja elbasviirin/gratsopreviirin yhdistelmä**
- muita lääkkeitä, joilla tiedetään olevan yhteisvaikutuksia {(Kauppa)nimi} kanssa: etsetimibi (alentaa kolesterolia), varfariini (vähentää veren hyytymistä), suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, stiripentoli (kouristuksia ehkäisevä epilepsialääke), simetidiini (närsästykseseen ja maha- ja pohjukais-suolen haavaumiin), fenatsoni (kipulääke), kolkisiini (käytetään kihdin hoitoon) **ja** antasidit (alumiinia tai magnesiumia sisältävät ruoansulatushäiriöihin käytettävät lääkkeet) ~~ja bosepreviiri (käytetään maksasairauksien, kuten hepatiitti C-viruksen aiheuttaman maksatulehduksen, hoitoon)~~

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous kesäkuussa 2018
Lausunnon liitteiden käännosten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	11. elokuuta 2018
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	10. lokakuuta 2018