

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'atorvastatine, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Sur la base des informations actualisées à partir des études d'interaction portant sur l'atorvastatine co-administrée avec les antiviraux elbasvir/grazoprévir et glécaprévir/pibrentasvir, au cours desquelles une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine a été démontrée, le PRAC a conclu que des contre-indications et mises en garde pertinentes s'avéraient nécessaires en vue de minimiser le risque d'effets indésirables liés à la dose tels que la myopathie. La notice est mise à jour en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'atorvastatine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant l'atorvastatine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant l'atorvastatine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

[...]

Co-administration avec d'autres médicaments

Chez les patients prenant les médicaments antiviraux contre l'hépatite C elbasvir/grazoprévir de façon concomitante avec l'atorvastatine, la dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.3 Contre-indications

L'atorvastatine est contre-indiquée chez les patients :

[...]

- traités par les antiviraux contre l'hépatite C glécaprévir/pibrentasvir

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le risque de rhabdomyolyse est majoré lorsque l'atorvastatine est administrée en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou ~~des~~ transporteurs protéiques (par ex., ciclosporine, télithromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, et inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, **tipranavir/ritonavir**, etc.). Le risque de myopathie peut être également augmenté en association avec le gemfibrozil et les autres fibrates, **les antiviraux utilisés dans le traitement de l'hépatite C (VHC) (bocéprévir, télaprévir, elbasvir/grazoprévir), l'érythromycine, la niacine, ou l'ézétimibe, le télaprévir ou l'association de tipranavir/ritonavir**. Des alternatives thérapeutiques (ne présentant pas ces interactions) devront être envisagées dans la mesure du possible.

[...]

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet des médicaments co-administrés sur l'atorvastatine

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et est un substrat des transporteurs hépatiques, polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1.

L'atorvastatine est également identifiée comme étant un substrat de la protéine de multirésistance aux médicaments (MDR1) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), ce qui peut limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine (voir rubrique 5.2). L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et elle est également ~~un substrat des transporteurs protéiques tels que le transporteur hépatocyttaire OATP1B1~~. L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et entraîner un risque majoré de myopathie. Le risque peut aussi être augmenté lors de l'administration concomitante d'atorvastatine avec d'autres médicaments susceptibles d'induire des myopathies, tels que les fibrates et l'ézétimibe (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Inhibiteurs du CYP3A4

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont augmentées de façon importante lors de l'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir tableau 1 et les informations spécifiques

ci-dessous). L'association d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que ciclosporine, téli-thromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, **certains antiviraux utilisés dans le traitement du VHC (par ex., elbasvir/grazoprévir)** et d'inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans les cas où l'association de ces médicaments s'avère nécessaire, une dose initiale plus faible et une dose maximale plus faible d'atorvastatine doivent être envisagées et une surveillance clinique appropriée du patient est recommandée (voir tableau 1).

[...]

Inhibiteurs des transporteurs protéiques

Les inhibiteurs des transporteurs protéiques (tels que la ciclosporine) peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine (voir tableau 1). L'effet de l'inhibition des transporteurs hépatocytaires sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, la dose doit être diminuée et l'efficacité du traitement doit être surveillée (voir tableau 1).

[...]

Tableau 1 : Effet des médicaments administrés en association avec l'atorvastatine sur les paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine

Médicament co-administré et schéma posologique	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Ratio de l'ASC ^{&}	Recommandation clinique [#]

[...]

<u>Glécaprévir 400 mg 1x/jour/ Pibrentasvir 120 mg 1x/jour, 7 jours</u>	<u>10 mg 1x/jour pendant 7 jours</u>	<u>8,3</u>	<u>L'association avec des produits contenant du glécaprévir ou du pibrentasvir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</u>
--	---	-------------------	--

[...]

<u>Elbasvir 50 mg 1x/jour/ Grazoprévir 200 mg 1x/jour, 13 jours</u>	<u>10 mg DU</u>	<u>1,95</u>	<u>La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour lors de l'association avec des produits contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir.</u>
--	------------------------	--------------------	--

[...]

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Élimination

[...]

L'atorvastatine est un substrat des transporteurs hépatiques, polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1. L'atorvastatine est également identifiée comme étant un substrat des transporteurs d'efflux de type protéine de multirésistance aux médicaments (MDR1) et protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), ce qui peut limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine.

Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre l'atorvastatine ?

Ne prenez jamais l'atorvastatine

- **Si vous utilisez l'association glécaprévir/pibrentasvir dans le traitement de l'hépatite C**

[...]

Autres médicaments et atorvastatine

- Certains médicaments utilisés dans le traitement de l'hépatite C, comme le télaprévir, **le bocéprévir et l'association elbasvir/grazoprévir**
- D'autres médicaments connus pour interagir avec {Nom (de fantaisie)} tels que l'ézétimibe (qui diminue le cholestérol), la warfarine (qui diminue la coagulation sanguine), les contraceptifs oraux, le stiripentol (un anticonvulsivant utilisé dans le traitement de l'épilepsie), la cimétidine (utilisée dans le traitement des brûlures d'estomac et des ulcères d'estomac), la phénazone (un antidouleur), la colchicine (utilisée dans le traitement de la goutte), **et** les antiacides (produits contre l'indigestion contenant de l'aluminium ou du magnésium) ~~et le bocéprévir (utilisé pour traiter des maladies du foie telles que l'hépatite C)~~

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de juin 2018
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	11 août 2018
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	10 octobre 2018