

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir atorvastatín eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Á grundvelli breyttra upplýsinga úr rannsóknum á milliverkunum atorvastatíns og veirulyfjanna elbasvir/grazoprevir og glecaprevir/pibrentasvir, sem sýndu aukna plasmabéttni atorvastatíns þegar þessi lyf voru gefin samtímis, hefur PRAC komist að þeirri niðurstöðu að viðeigandi ráðleggingar um að lyfið skuli ekki notað og viðvaranir í tengslum við þessi lyf séu nauðsynlegar til að lágmarka hættuna á skammtaháðum aukaverkunum eins og vöðvakvilla. Fylgiseðlinum er breytt til samræmis.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir atorvastatín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda atorvastatín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda atorvastatín og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitlettraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.2. Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

[...]

Samhliðagjöf með öðrum lyfjum

Hjá sjúklingum sem taka veirulyfin elbasvir/grazoprevir gegn lifrabólgu C samhliða atorvastatíni, má atorvastatín skammturinn ekki vera stærri en 20 mg/dag (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.3 Frábendingar

Atorvastatín er ekki ætlað til notkunar hjá sjúklingum:

[...]

- sem fá meðferð með veirulyfjunum glecaprevir/pibrentasvir gegn lifrabólgu C

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Líkur á rákvöðvalýsu eru auknar þegar atorvastatín er gefið samhliða lyfjum sem geta aukið plasmabéttni atorvastatíns, eins og öflugum CYP3A4 hemlum eða flutningsprótein hemlum (t.d. ciclosporini, telithromycini, clarithromycini, delavirdini, stiripentoli, ketoconazoli, voriconazoli, itraconazoli, posaconazoli og HIV-próteasahemlum, þ. á m. ritonaviri, lopinaviri, atazanaviri, indinaviri, darunaviri, **tipranaviri/ritonaviri** o. fl.). Líkur á vöðvakvillum geta einnig aukist við samhliðanotkun með gemfibrozili og öðrum fíbrínsýruafleiðum, **veirulyfjum til meðferðar við lifrabólgu C (HCV)** (bocepreviri, **telapreviri, elbasviri/grazopreviri**), erythromycini, niasini, **eða** ezetimibi, ~~telapreviri eða blöndu af tipranaviri/ritonaviri~~. Ef mögulegt er, skal íhuga annars konar meðferðir (án milliverkana) í stað þessara lyfja.

[...]

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif lyfja sem gefin eru samhliða á atorvastatín

Atorvastatín umbrotnar fyrir tilstilli cýtókróm P450 3A4 (CYP3A4) og er hvarfefni lifrarfrumu-flutningskerfanna, lífræna anjónflutningspólýpeptíðsins 1B1 (OATP1B1) og 1B3 (OATP1B3) flutningskerfisins. Umbrotsefni atorvastatíns eru hvarfefni OATP1B1. Atorvastatín revnist einnig vera hvarfefni fjöllyfjaónæmispróteins 1 (MDR1) og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP), sem geta takmarkað frásog atorvastatíns í meltingarvegi og útskilnað þess með galli (sjá kafla 5.2). Atorvastatín er umbrotið fyrir tilstilli cýtókróm P450 3A4 (CYP3A4) og er hvarfefni til að flytja prótein, þ.e. OATP1B1 lifrarfrumu upptöku flutningskerfið. Samhliðagjöf lyfja sem hamla CYP3A4 eða flutningspróteinum getur því leitt til aukinnar plasmabéttni atorvastatíns og aukið hættu á vöðvakvilla. Hættan getur einnig aukist ef atorvastatín er gefið samhliða öðrum lyfjum sem hugsanlega geta valdið vöðvakvilla, eins og fíbrínsýruafleiðum og ezetimibi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

CYP3A4 hemlar

Sýnt hefur verið fram á að öflugir CYP3A4 hemlar auka greinilega þéttni atorvastatíns (sjá töflu 1 og nákvæmar upplýsingar hér að neðan). Forðast skal samhliðagjöf öflugra CYP3A4 hemla (t.d. ciclosporins, telithromycins, clarithromycins, delavirdins, stiripentols, ketoconazols, voriconazols,

itraconazols, posaconazols, **sumra veirulyfja sem notuð eru til meðferðar við lifrabólgu C (HCV) (t.d. elbasvir/grazoprevir)** og HIV-próteasahemla, þ. á m. ritonavirs, lopinavirs, atazanavirs, indinavirs, darunavirs o.fl.) ef mögulegt er. Í tilvikum þar sem ekki verður komist hjá samhliðagjöf þessara lyfja með atorvastatíni skal íhuga minnkaða upphafs- og hámarksskammta atorvastatíns og viðeigandi klínískt eftirlit með sjúklingnum er ráðlagt (sjá töflu 1).

[...]

Flutningspróteínahemlar

Hemlar flutningspróteína (t.d. ciclosporin) geta aukið altæka útsetningu atorvastatíns (sjá töflu 1). Áhrif hömlunar lifrarfrumu-upptöku flutningskerfisins á þétni atorvastatíns í lifrarfrumum er ekki þekkt. Ef ekki verður komist hjá samhliðagjöf er ráðlagt að minnka skammt og hafa klínískt eftirlit með áhrifum (sjá töflu 1).

[...]

Tafla 1: Áhrif lyfja, sem eru gefin samtímis, á lyfjahvörf atorvastatíns

Lyf gefin samtímis og skömmtun	Atorvastatín		
	Skammtur (mg)	Hlutfall AUC ^{&}	Klínískar ráðleggingar [#]

[...]

<u>Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 dagar</u>	<u>10 mg OD í 7 daga</u>	<u>8,3</u>	<u>Samhliðagjöf með lyfjum sem innihalda glecaprevir eða pibrentasvir er frábending (sjá kafla 4.3).</u>
------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------	-------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------

[...]

<u>Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 dagar</u>	<u>10 mg SD</u>	<u>1,95</u>	<u>Skammtur atorvastatíns má ekki vera stærri en 20 mg á dag meðan á samhliðagjöf með lyfjum sem innihalda elbasvir eða grazoprevir stendur.</u>
--------------------------------------------------------------------------	------------------------	--------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

[...]

5.2 Lyfhrif

Brotthvarf

[...]

Atorvastatín er hvarfefni lifrarfrumu-flutningskerfanna, lífræna anjónflutningspólýpeptíðsins 1B1 (OATP1B1) og 1B3 (OATP1B3) flutningskerfisins. Umbrotsefni atorvastatíns eru hvarfefni OATP1B1. Atorvastatín reynist einnig vera hvarfefni útflæðisflutningskerfanna, fjölylfjaónæmispróteins 1 (MDR1) og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP), sem geta takmarkað frásog atorvastatíns í meltingarvegi og útskilnað þess með galli.

Fylgiseðill

2. Áður en byrjað er að nota atorvastatín

Ekki má nota Atorvastatín

- **Ef þú notar samsetningu með glecapreviri/pibrentasviri til meðferðar við lifrabólgu C**

[...]

Notkun annarra lyfja samhliða atorvastatíni

- Sum lyf sem notuð eru til meðferðar við lifrabólgu C, t.d. telaprevir, **boceprevir og samsetning með elbasviri/grazopreviri**
- Önnur lyf sem vitað er að milliverka við {(Heiti lyfs)}, þ. á m. ezetimib (sem lækkar kólesteról), warfarin (sem dregur úr blóðstorknun), getnaðarvarnarlyf til inntöku, stiripentol (flogaveikilyf), cimetidin (við brjóstsviða og magasári), phenazon (verkjalyf), colchicin (notað til meðferðar við þvagsýrugigt) **og** sýrubindandi lyf (lyf við meltingartruflunum sem innihalda álhýdroxíð eða magnesíum) **og boceprevir** (notað við lifrarsjúkdómum s.s. lifrabólgu C)

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur júní 2018
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	11. ágúst 2018
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	10. október 2018