

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor atorvastatine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gebaseerd op de bijgewerkte informatie uit onderzoeken naar interacties tussen atorvastatine en de antivirale middelen elbasvir/grazoprevir en glecaprevir/pibrentasvir, waarin stijgingen in de plasmaspiegels van atorvastatine zijn gezien met deze gelijktijdige toedieningen, is het PRAC tot de conclusie gekomen dat relevante contra-indicaties en waarschuwingen over deze geneesmiddelen noodzakelijk zijn om het risico op dosisgerelateerde bijwerkingen zoals myopathie tot een minimum te beperken. De bijsluiter wordt dienovereenkomstig bijgewerkt.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor atorvastatine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) atorvastatine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die atorvastatine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

[...]

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

Bij patiënten die de antivirale middelen elbasvir/grazoprevir tegen hepatitis C gelijktijdig met atorvastatine innemen, dient de dosis atorvastatine niet hoger te zijn dan 20 mg/dag (zie rubriek 4.4 en 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Atorvastatine is gecontra-indiceerd bij patiënten:

[...]

- behandeld met de antivirale middelen glecaprevir/pibrentasvir tegen hepatitis C

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het risico op rhabdomyolyse is groter wanneer atorvastatine gelijktijdig wordt toegediend met bepaalde geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van atorvastatine kunnen verhogen, zoals krachtige remmers van CYP3A4 of van transporteiwitten (zoals ciclosporine, telitromycine, claritromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol en hiv-proteaseremmers waaronder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, **tipranavir/ritonavir**, enz.). Het risico op myopathie kan ook worden verhoogd bij gelijktijdig gebruik van gemfibrozil en andere fibrinezuurderivaten, **antivirale middelen voor de behandeling van hepatitis C (HCV)** (boceprevir, **telaprevir, elbasvir/grazoprevir**), erytromycine, niacine **of** ezetimib, ~~telaprevir, of de combinatie van tipranavir/ritonavir~~. Indien mogelijk dienen behandelingsalternatieven die geen interactie vertonen te worden overwogen in plaats van deze geneesmiddelen.

[...]

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op atorvastatine

Atorvastatine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en is een substraat van de levertransporters, de organisch anion-transporterend polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3) -transporter. Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Atorvastatine is ook geïdentificeerd als substraat van het ‘multi-drug resistance’ eiwit 1 (MDR1) en ‘breast cancer resistance protein’ (BCRP), waardoor de intestinale absorptie in de darmen en de biliaire klaring van atorvastatine beperkt kan worden (zie rubriek 5.2). ~~Atorvastatine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en is een substraat van transporteiwitten zoals de transporter OATP1B1 die voor opname in de levercel zorgt.~~ Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die remmers zijn van CYP3A4 of transporteiwitten kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van atorvastatine en een verhoogd risico op myopathie. Het risico kan ook verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening van atorvastatine met andere geneesmiddelen die potentieel myopathie kunnen induceren, zoals fibrinezuurderivaten en ezetimib (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

CYP3A4-remmers

Van krachtige CYP3A4-remmers is aangetoond dat ze leiden tot duidelijk verhoogde concentraties van atorvastatine (zie tabel 1 en specifieke informatie hieronder). Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (zoals ciclosporine, telitromycine, claritromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, **sommige antivirale middelen gebruikt bij de behandeling van HCV (zoals elbasvir/grazoprevir)** en hiv-proteaseremmers waaronder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, enz.) dient indien mogelijk te worden vermeden. In gevallen waarin gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met atorvastatine niet kan worden vermeden, dienen lagere start- en maximumdoseringen van atorvastatine te worden overwogen en wordt adequate klinische controle van de patiënt aanbevolen (zie tabel 1).

[...]

Transporteiwremmers

Remmers van transporteiwitten (zoals ciclosporine) kunnen de systemische blootstelling aan atorvastatine verhogen (zie tabel 1). Het effect van remming van leveropnametransporters op atorvastatineconcentraties in hepatocyten is onbekend. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, worden een doseringsverlaging en klinische controle op werkzaamheid aangeraden (zie tabel 1).

[...]

Tabel 1: Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op de farmacokinetiek van atorvastatine

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en doseringsregime	Atorvastatine		
	Dosering (mg)	Ratio van AUC ^{&}	Klinische aanbeveling [#]

[...]

<u>Glecaprevir 400 mg eenmaal daags/pibrentasvir 120 mg eenmaal daags, 7 dagen</u>	<u>10 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen</u>	<u>8,3</u>	<u>Gelijktijdige toediening met producten die glecaprevir of pibrentasvir bevatten, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</u>
---	---	-------------------	---

[...]

<u>Elbasvir 50 mg eenmaal daags/grazoprevir 200 mg eenmaal daags, 13 dagen</u>	<u>10 mg enkelvoudige dosis</u>	<u>1,95</u>	<u>De dosis van atorvastatine dient niet hoger te zijn dan een dagelijkse dosis van 20 mg tijdens gelijktijdige toediening met producten die elbasvir of grazoprevir bevatten.</u>
---	--	--------------------	---

[...]

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Eliminatie

[...]

Atorvastatine is een substraat van de levertransporters, de organisch anion-transporterend polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3) -transporter. Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Atorvastatine is ook geïdentificeerd als substraat van de

effluxtransporters ‘multi-drug resistance’ eiwit 1 (MDR1) en ‘breast cancer resistance protein’ (BCRP), waardoor de intestinale absorptie en biliaire klaring van atorvastatine beperkt kan worden.

Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **Als u de combinatie van glecaprevir/pibrentasvir bij de behandeling van hepatitis C gebruikt.**

[...]

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

- Sommige geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van hepatitis C, zoals telaprevir, **boceprevir en de combinatie van elbasvir/grazoprevir**
- Andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een wisselwerking hebben met {(Fantasie)naam} zijn ezetimib (verlaagt cholesterol), warfarine (wat de bloedstolling vermindert), orale anticonceptiemiddelen, stiripentol (een middel tegen toevallen dat wordt gebruikt bij epilepsie), cimetidine (gebruikt bij maagzuur en maagdarmzweren), fenazon (een pijnstillert), colchicine (gebruikt voor de behandeling van jicht) **en** antacida (maagzuurbindende middelen die aluminium of magnesium bevatten) ~~en boceprevir (ter behandeling van leveraandoening zoals hepatitis C)~~

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Juni 2018, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	11 augustus 2018
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	10 oktober 2018