

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for atorvastatin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Oppdatert informasjon fra interaksjonsstudier av atorvastatin sammen med de antivirale legemidlene elbasvir/grazoprevir og glekaprevir/pibrentasvir, viste økninger i atorvastatinplasmanivåer ved samtidig administrasjon. Basert på dette har PRAC konkludert med at det er nødvendig med tillegg av relevante kontraindikasjoner og advarsler for disse legemidlene for å redusere risikoen for doserelaterte bivirkninger, som myopati. Pakningsvedlegget oppdateres i henhold til dette.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for atorvastatin mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder atorvastatin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder atorvastatin er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjeningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstrek)

Preparatomtale

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

[...]

Samtidig administrasjon med andre legemidler

Hos pasienter som tar antivirale legemidler mot hepatitt C, som elbasvir/grazoprevir, samtidig med atorvastatin, skal ikke dosen med atorvastatin overskride 20 mg/dag (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Atorvastatin er kontraindisert hos pasienter:

[...]

– behandlet med de antivirale legemidlene mot hepatitt C, glekaprevir/pibrentasvir

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Risikoen for rabdomyolyse øker når atorvastatin administreres sammen med visse legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av atorvastatin slik som potente hemmere av CYP3A4 eller transportproteiner (f.eks. ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdine, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol og hiv-proteasehemmere inkludert ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, **tipranavir/ritonavir** etc.). Risikoen for myopati kan også øke ved samtidig bruk av gemfibrozil og andre fibrinsyrederivater, **antivirale legemidler til behandling av hepatitt C (HCV)** (boceprevir, **telaprevir, elbasvir/grazoprevir**), erytromycin, niacin **eller** ezetimib, **telaprevir, eller kombinasjonen av tipranavir/ritonavir**. Hvis mulig, bør annen (ikke-interagerende) behandling vurderes i stedet for disse legemidlene.

[...]

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkning av samtidig administrerte legemidler på atorvastatin

Atorvastatin metaboliseres av cytokrom P450 3A4 og er et substrat for leveropptakstransportørene, organisk anion-transporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1) og 1B3 (OATP1B3). Metabolittene til atorvastatin er substrater av OATP1B1. Atorvastatin er også identifisert som et substrat av multiresistensprotein 1 (MDR1) og brystkreftresistensprotein (BCRP), noe som kan begrense absorpsjonen av atorvastatin i tarmen og utskillelsen av atorvastatin fra galleblæren (se pkt. 5.2). Atorvastatin metaboliseres av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) og er et substrat til transportproteiner f.eks. lever opptak transporter OATP1B1. Samtidig administrasjon av legemidler som hemmere CYP3A4 eller transportproteiner kan føre til økt plasmakonsentrasjon av atorvastatin og en økt risiko for myopati. Risikoen kan også økes ved samtidig administrasjon av atorvastatin med andre legemidler som har et potensiale for å indusere myopati, slik som fibrinsyrederivater og ezetimib (se pkt. 4.3 og 4.4).

CYP3A4-hemmere

Potente CYP3A4-hemmere har vist å føre til markant økning i konsentrasjonene av atorvastatin (se Tabell 1 og informasjonen under). Samtidig administrasjon av potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdine, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol,

posakonazol, **enkelte antivirale legemidler som brukes i behandling av HCV (f.eks. elbasvir/grazoprevir)** og andre hiv-proteasehemmere inkludert ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir etc.) bør om mulig unngås. I tilfeller der samtidig administrasjon av disse legemidlene og atorvastatin ikke kan unngås, bør det vurderes en lavere startdose og maksimaldose av atorvastatin og egnet, klinisk monitorering av disse pasientene anbefales (se Tabell 1).

[...]

Transportproteinhemmere

Hemmere av transportproteiner (f.eks. ciklosporin) kan øke den systemisk eksponeringen av atorvastatin (se Tabell 1). Effekten av hemming av lever opptak transportere på atorvastatin konsentrasjoner i hepatocytter er ukjent. Hvis samtidig administrasjon ikke kan unngås, anbefales en dosereduksjon og klinisk monitorering med tanke på effekt (se Tabell 1).

[...]

Tabell 1: Virkning av samtidig administrerte legemidler på farmakokinetikken til atorvastatin

Samtidig administrert legemiddel og dosering	Atorvastatin		
	Dose (mg)	Ratio av AUC ^{&}	Klinisk anbefaling [#]

[...]

<u>Glekaprevir 400 mg 1 gang daglig / pibrentasvir 120 mg 1 gang daglig i 7 dager</u>	<u>10 mg 1 gang daglig i 7 dager</u>	<u>8,3</u>	<u>Samtidig administrasjon med legemidler som inneholder glekaprevir eller pibrentasvir er kontraindisert (se pkt. 4.3).</u>
--	---	-------------------	---

[...]

<u>Elbasvir 50 mg 1 gang daglig / grazoprevir 200 mg 1 gang daglig i 13 dager</u>	<u>10 mg, enkeltdose</u>	<u>1,95</u>	<u>Atorvastatindosen skal ikke overskride en daglig dose på 20 mg ved samtidig administrasjon av legemidler som inneholder elbasvir eller grazoprevir.</u>
--	---------------------------------	--------------------	---

[...]

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Eliminasjon

[...]

Atorvastatin er et substrat for leveropptakstransportørene, organisk anion-transporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1) og 1B3 (OATP1B3). Metabolittene til atorvastatin er substrater av OATP1B1. Atorvastatin er også identifisert som et substrat for efflukstransportørene multiresistensprotein 1 (MDR1) og brystkreftresistensprotein (BCRP), noe som kan begrense absorpsjonen av atorvastatin i tarmen og utskillelsen av atorvastatin fra galleblæren.

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du bruker Lipitor

Bruk ikke Lipitor

- **hvis du bruker kombinasjonen glekaprevir/pibrentasvir i behandlingen av hepatitt C**

[...]

Andre legemidler og Lipitor

- Enkelte legemidler som brukes i behandling av hepatitt C, for eksempel telaprevir, **boceprevir og kombinasjonen av elbasvir/grazoprevir**
- Andre legemidler som er kjent for å innvirke på behandling med Lipitor, inkluderer ezetimib (som senker kolesterol), warfarin (blodfortynnende middel), p-piller, stiripentol (et krampehemmende middel mot epilepsi), cimetidin (brukes mot halsbrann og magesår), fenazon (smertestillende), kolkisin (brukes til å behandle urinsyregikt) **og** syrenøytraliserende legemidler (mot sur mage, inneholder aluminium eller magnesium ~~og boceprevir (brukes til å behandle leversykdommer som hepatitt C)~~)

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Juni 2018 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	11. august 2018
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	10. oktober 2018