

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för atorvastatin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Baserat på uppdaterad information från studier av läkemedelsinteraktioner mellan atorvastatin och de antivirala läkemedlen elbasvir/grazoprevir och glekaprevir/pibrentasvir som visade högre plasmakoncentrationer av atorvastatin vid samtidig administrering med dessa, drog PRAC slutsatsen att relevanta kontraindikationer och varningar vad gäller dessa läkemedel är nödvändiga för att minimera risken för dosrelaterade biverkningar, t.ex. myopati. Bipacksedeln uppdateras på motsvarande sätt.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för atorvastatin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller atorvastatin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller atorvastatin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

[...]

Administrering samtidigt med andra läkemedel

Till patienter som tar de antivirala läkemedlen elbasvir/grazoprevir mot hepatit C samtidigt med atorvastatin ska dosen atorvastatin inte överstiga 20 mg/dag (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Atorvastatin är kontraindicerat:

[...]

- till patienter som behandlas med de antivirala läkemedlen glekaprevir/pibrentasvir mot hepatit C

4.4 Varningar och försiktighet

Risken för rabdomyolys ökar när atorvastatin ges tillsammans med vissa läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av atorvastatin, såsom potenta hämmare av CYP3A4 eller transportproteiner (t.ex. ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol och hiv-proteashämmare inklusive ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, **tipranavir/ritonavir** etc). Risken för myopati kan också öka när atorvastatin ges tillsammans med gemfibrozil och andra fibrinsyraderivat, **antivirala läkemedel för behandling av hepatit C (HCV)**, (boceprevir, **telaprevir, elbasvir/grazoprevir**) erytromycin, niacin **eller** ezetimib, **telaprevir, eller kombination av tipranavir/ritonavir**. Om möjligt, ska annan (ej interagerande) behandling övervägas istället.

[...]

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt på atorvastatin av samtidigt administrerade läkemedel

Atorvastatin metaboliseras av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) och är substrat till de hepatiska transportproteinerna, organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1 och 1B3 (OATP1B3). Metaboliter av atorvastatin är substrat till OATP1B1. Atorvastatin är också ett substrat till *multi-drug resistance protein 1* (MDR1) och bröstcancerresistensprotein (BCRP), vilket kan begränsa atorvastatins absorption i tarmen och utsöndring via gallan (se avsnitt 5.2). Atorvastatin metaboliseras via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) och är ett substrat för transportproteiner t ex leverns upptags-transportör OATP1B1. Samtidig administrering av läkemedel som hämmar CYP3A4 eller transportproteiner kan leda till ökad plasmakoncentration av atorvastatin och en ökad risk för myopati. Risken kan också öka vid samtidig administrering av atorvastatin och andra läkemedel med potential att orsaka myopati, såsom fibrinsyraderivat och ezetimib (se avsnitt 4.3 och 4.4).

CYP3A4-hämmare

Potenta CYP3A4-hämmare har visat sig leda till markant ökade koncentrationer av atorvastatin (se tabell 1 och specifik information nedan). Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, **vissa antivirala läkemedel för behandling av HCV (t.ex. elbasvir/grazoprevir)**) och hiv-proteashämmare, däribland ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc) ska om

möjligt undvikas. I fall då samtidig administrering av dessa läkemedel och atorvastatin inte kan undvikas ska en lägre start- och maximaldos av atorvastatin övervägas och lämplig klinisk uppföljning av patienten rekommenderas (se tabell 1).

[...]

Transportproteinhämmare

Hämmare av transportproteiner (t ex ciklosporin) kan öka den systemiska exponeringen för atorvastatin (se tabell 1). Effekten på atorvastatin-koncentrationer i hepatocyter, vid hämning av leverns upptagningstransportörer, är okänd. Om samtidig administrering inte kan undvikas, bör dosen reduceras och klinisk uppföljning av effekten rekommenderas (se tabell 1).

[...]

Tabell 1: Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på farmakokinetiken av atorvastatin.

Samtidigt administrerade läkemedel och dosering	Atorvastatin		
	Dos (mg)	AUC-kvot ^{&}	Klinisk rekommendation [#]

[...]

<u>Glekaprevir 400 mg OD/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 dagar</u>	<u>10 mg OD i 7 dagar</u>	<u>8,3</u>	<u>Administrering samtidigt med produkter som innehåller glekaprevir eller pibrentasvir är kontraindicerad (se avsnitt 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>Dosen atorvastatin ska inte överstiga 20 mg dagligen vid administrering samtidigt med produkter som innehåller elbasvir eller grazoprevir.</u>
--	------------------------	--------------------	--

[...]

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Eliminering

[...]

Atorvastatin är substrat till de hepatiska transportproteinerna, organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1 och 1B3 (OATP1B3). Metaboliter av atorvastatin är substrat till OATP1B1. Atorvastatin är också ett substrat till *multi-drug resistance protein 1* (MDR1) och bröstcancerresistensprotein (BCRP), vilket kan begränsa atorvastatins absorption i tarmen och utsöndring via gallan.

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du tar atorvastatin

Använd inte atorvastatin

- **om du använder en kombination av glekaprevir och pibrentasvir för behandling av hepatit C**

[...]

Andra läkemedel och atorvastatin

- Vissa läkemedel som används för att behandla hepatit C t.ex. telaprevir, **boceprevir och en kombination av elbasvir och grazoprevir**
- Andra läkemedel som påverkar eller påverkas av {läkemedlets namn} är ezetimib (som sänker kolesterolvärdet), warfarin (blodförtunnande), p-piller, stiripentol (kramplösande vid epilepsi), cimetidin (används mot halsbränna och magsår), fenazon (smärtstillande), kolkicin (används mot gikt) **och** antacida (läkemedel mot matsmättningsproblem som innehåller aluminium eller magnesium) ~~och boceprevir (används för att behandla leversjukdom som hepatit C)~~

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Juni 2018 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	11 augusti 2018
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	10 oktober 2018