

## **Aneks I**

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących atorwastatyny, wnioski naukowe są następujące:

Biorąc pod uwagę zaktualizowane informacje uzyskane w badaniach interakcji atorwastatyny z produktami przeciwwirusowymi zawierającymi elbaswir z grazoprewirem oraz glekaprewir z pibrentaswirem, które to badania wykazały zwiększenie stężenia atorwastatyny w osoczu podczas jednoczesnego stosowania tych produktów, komitet PRAC uznał, że do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających te substancje czynne należy dodać odpowiednie przeciwwskazania i ostrzeżenia w celu zminimalizowania ryzyka działań niepożądanych zależnych od dawki, w tym miopatii. Ulotkę dla pacjenta należy również odpowiednio zaktualizować.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

### **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących atorwastatyny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną atorwastatynę pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające atorwastatynę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

## **Aneks II**

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)  
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

## Charakterystyka Produktu Leczniczego

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

[...]

#### Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

**U pacjentów przyjmujących w skojarzeniu z atorwastatyną leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające elbaswir z grazoprewirem, nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg/dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).**

### 4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie atorwastatyny jest przeciwwskazane u pacjentów:

[...]

**- otrzymujących leki przeciwwirusowe, stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające glekaprewir z pibrentaswirem**

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko rabdomiolizy zwiększa się podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub białek transportujących (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, **typranawir z rytonawirem** itp.). Ryzyko miopatii może się również zwiększać podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, **leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV)** (boceprewir, **telaprewir, elbaswir z grazoprewirem**), erytromycyny, niacyny **lub** ezetymibu, ~~telaprewiru lub typranawiru w połączeniu z rytonawirem~~. W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków (niewchodzących w interakcje) zamiast wymienionych powyżej.

[...]

### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

#### Wpływ na atorwastatynę produktów leczniczych stosowanych jednocześnie

**Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem nośników wątrobowych – polipeptydów 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3) transportujących aniony organiczne. Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest również zidentyfikowanym substratem białka oporności wielolekowej 1 (MDR1) i białka oporności raka piersi (BCRP), co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny (patrz punkt 5.2).** Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P-450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem transportera białek, np. transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami CYP3A4 lub białek transportujących może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększyć ryzyko miopatii. Ryzyko to może się również zwiększać podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować miopatię, np. pochodne kwasu fibrynowego i ezetymib (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### *Inhibitory CYP3A4*

Wykazano, że stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 prowadzi do znacznego podwyższenia stężenia atorwastatyny (patrz Tabela 1 i szczegółowe informacje poniżej). O ile to możliwe, należy

uniknąć jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 [np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itraconazolu, pozakonazolu, **niektórych leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HCV (np. elbaswir z grazoprewirem)**] i inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru, darunawiru, itp.]. Jeśli nie można uniknąć podawania powyższych produktów leczniczych jednocześnie z atorwastatyną, należy rozważyć użycie mniejszej początkowej i maksymalnej dawki atorwastatyny oraz zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (patrz Tabela 1).

[...]

#### *Inhibitory transportu białek*

*Inhibitory transportera białek (np. cyklosporyna) mogą zwiększać wpływ atorwastatyny na organizm (patrz Tabela 1). Wpływ hamowania transporterów wychwyty wątroby na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany. W przypadku, gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się zmniejszenie dawki i właściwe monitorowanie pod względem skuteczności (patrz Tabela 1).*

[...]

Tabela 1: Wpływ jednoczesnego stosowania produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny

Produkt leczniczy stosowany jednocześnie i schemat dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Stosunek AUC <sup>&amp;</sup>	Zalecenia kliniczne <sup>#</sup>

[...]

<b><u>Glekaprewir 400 mg raz na dobę + pibrentaswir 120 mg raz na dobę, 7 dni</u></b>	<b><u>10 mg raz na dobę przez 7 dni</u></b>	<b><u>8,3</u></b>	<b><u>Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającym glekaprewir lub pibrentaswir (patrz punkt 4.3).</u></b>
---	---	-------------------	---

[...]

<b><u>Elbaswir 50 mg raz na dobę + grazoprewir 200 mg raz na dobę, 13 dni</u></b>	<b><u>10 mg w dawce jednorazowej</u></b>	<b><u>1,95</u></b>	<b><u>Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi elbaswir lub grazoprewir nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę.</u></b>
---	--	--------------------	---

[...]

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Eliminacja

[...]

**Atorwastatyna jest substratem transporterów wątrobowych – polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest także zidentyfikowanym substratem pomp efluksowych – białka oporności wielolekowej 1 (MDR1) i białka oporności raka piersi (BCRP) – co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny.**

## Ulotka dla pacjenta

### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem atorwastatyny

Kiedy nie stosować atorwastatyny

- **Jeśli pacjent jednocześnie stosuje glekaprewir z pibrentaswirem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C**

[...]

Atorwastatyna a inne leki

[...]

- niektóre leki stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, np. telaprewir, **boceprewir oraz lek złożony zawierający elbaswir z grazopwirem**
- do innych leków, o których wiadomo, że wykazują interakcje z lekiem {nazwa (własna)}, należy ezetymib (który zmniejsza stężenie cholesterolu), warfaryna (która zmniejsza krzepliwość krwi), doustne środki antykoncepcyjne, styrypentol (lek przeciwdrgawkowy stosowany w leczeniu padaczki), cymetydyna (stosowana w leczeniu zgagi i wrzodów żołądka), fenazon (lek przeciwbólowy), kolchicyna (lek stosowany w leczeniu dny moczanowej) **oraz** leki zobojętniające kwas żołądkowy (leki stosowane w niestrawności, zawierające glin lub magnez) ~~oraz boceprewir (stosowany w leczeniu chorób wątroby takich jak zapalenie wątroby typu C)~~

### **Aneks III**

#### **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

## Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w czerwcu 2018 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	11 sierpnia 2018 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	10 października 2018 r.