

## **Приложение I**

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за  
употреба**

## **Научни заключения**

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за аторвастатин, научните заключения са, както следва:

Въз основа на актуализираната информация от проучвания за взаимодействия между аторвастатин и антивирусните средства елбасвир/гразопревир и глекапревир/пибрентасвир, при които са установени по-високи плазмени концентрации на аторвастатин при едновременно приложение, PRAC заключи, че трябва да се включат съответните противопоказания и предупреждения във връзка с тези лекарства, за да се намали до минимум рискът от свързаните с дозата нежелани реакции, като миопатия. Листовката се актуализира по съответния начин.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

### **Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба**

Въз основа на научните заключения за аторвастатин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) аторвастатин, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи аторвастатин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

## **Приложение II**

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е задраскан)

## Кратка характеристика на продукта

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

[...]

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

При пациенти, приемащи антивирусни средства за лечение на хепатит С като елбасвир/гразопревивър съпътстващо с аторвастатин, дозата на аторвастатин не трябва да превишава 20 mg/ден (вж. точки 4.4 и 4.5).

### 4.3 Противопоказания

Аторвастатин е противопоказан при пациенти:

[...]

- лекувани с антивирусните средства за лечение на хепатит С глекапревивър/пибрентасвир

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Рискът от рабдомиолиза се повишава при съпътстващо приложение на аторвастатин с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като мощните инхибитори на CYP3A4 или транспортните протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол или HIV-протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и др.). Рискът от миопатия може също да бъде повишен при съпътстващо приложение с гемфиброзил и други фибрати, антивирусни средства за лечение на хепатит С (HCV) (боцепревивър, телапревивър, елбасвир/гразопревивър), еритромицин, ниацин или езетимиб; телапревивър или комбинация от типранавир/ритонавир. Ако е възможно, вместо тези лекарства, трябва да се обмислят алтернативни (невзаимодействащи) терапии.

[...]

### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на едновременно приложени лекарствени продукти върху аторвастатин

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на чернодробните транспортери и на полипептидите, транспортиращи органични аниони 1B1 (Organic anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3).

Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Установено е също така, че аторвастатин е субстрат на протеина, свързан с множествена лекарствена резистентност 1 (Multi-drug resistance protein 1, MDR1), и на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast cancer resistance protein, BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин (вж. точка 5.2). Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на транспортните протеини напр. транспортера на чернодробното захващане OATP1B1. Съпътстващото прилагане на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или на транспортните протеини, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът може да се повиши също при едновременно прилагане на аторвастатин с други лекарствени

продукти, притежаващи потенциал да индуцират миопатия, като фибрати и езетимиб (вж. точка 4.3 и 4.4).

#### *Инхибитори на СYP3A4*

Има данни, че мощните инхибитори на СYP3A4 водят до значително повишени концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1 и подробната информация по-долу). Едновременното прилагане на мощни инхибитори на СYP3A4 (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, **някои антивирусни средства за лечение на хепатит С (напр. елбасвир/гразопревир)** и на HIV-протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.), по възможност трябва да се избягва. В случаи, когато не може да се избегне едновременното прилагане на тези лекарствени продукти с аторвастатин, трябва да се обмислят по-ниска начална и максимална доза на аторвастатин. Препоръчва се и подходящо клинично проследяване на пациента (вж. Таблица 1).

[...]

#### *Инхибитори на транспортните протеини*

Инхибиторите на транспортните протеини (напр. циклоспорин) може да повишат системната наличност на аторвастатин (вж. Таблица 1). Ефектът от инхибирането на транспортните на хепатоцитното захващане върху концентрацията на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестен. Ако едновременното прилагане не може да се избегне, се препоръчва понижаване на дозата и клинично наблюдение на ефектите (вж. Таблица 1).

[...]

Таблица 1: Ефекти на едновременно прилагани лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастатин

Едновременно прилаган лекарствен продукт и схема на прилагане	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Съотношени е на AUC <sup>&amp;</sup>	Клинична препоръка <sup>#</sup>

[...]

<b><u>Глекапревир 400 mg веднъж дневно/пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни</u></b>	<b><u>10 mg веднъж дневно за 7 дни</u></b>	<b><u>8,3</u></b>	<b><u>Едновременното прилагане с продукти, съдържащи глекапревир или пибрентасвир, е противопоказано (вж. точка 4.3).</u></b>
---	--	-------------------	---

[...]

<b><u>Елбасвир 50 mg веднъж дневно/гразопревир 200 mg веднъж дневно, 13 дни</u></b>	<b><u>10 mg единична доза</u></b>	<b><u>1,95</u></b>	<b><u>Дозата на аторвастатин не трябва да превишава дневна доза от 20 mg при едновременно прилагане на продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир.</u></b>
---	-----------------------------------	--------------------	--

[...]

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Елиминиране

[...]

**Аторвастатин е субстрат на чернодробните транспортери и на полипептидите, транспортиращи органични аниони 1В1 (OATP1В1) и 1В3 (OATP1В3). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1В1. Установено е също така, че аторвастатин е субстрат на ефлуксните транспортери на протеина, свързан с множествена лекарствена резистентност 1 (MDR1), и на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин.**

## Листовка

### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете аторвастатин

Не приемайте аторвастатин

- **Ако използвате комбинация от глекапревир/пибрентасвир за лечение на хепатит С**

[...]

Други лекарства и аторвастатин

- Някои лекарства, използвани за лечение на хепатит С, като телапревир, **боцепревир и комбинацията елбасвир/гразопревир**
- Други лекарства, за които е известно, че взаимодействат с {Търговско} име}, включват езетимиб (който понижава холестерола), варфарин (който намалява кръвосъсирването), пероралните контрацептиви, стирипентол (противоепилептичен продукт), циметидин (използван при стомашни киселини и пептични язви), феназон (болкоуспокояващ продукт), колхицин (използван за лечение на подагра) **и** антиациди (продукти при нарушено храносмилане, съдържащи алуминий или магнезий) **и** боцепревир (използван за лечение на заболяване на черния дроб, като хепатит С)

### **Приложение III**

**График за изпълнение на настоящото становище**

## График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	юни 2018 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	11 август 2018 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	10 октомври 2018 г.