

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) atorvastatinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Na základě nových informací ze studií interakcí atorvastatinu s antivirotyky elbasvirem/grazoprevirem a glekaprevirem/pibrentasvirem, které prokázaly zvýšení plazmatických hladin atorvastatinu podávaného souběžně s těmito přípravky, usoudil výbor PRAC, že v zájmu minimalizace výskytu nežádoucích reakcí souvisejících s dávkou, jako je myopatie, je zapotřebí stanovit příslušné kontraindikace a upozornění týkající se těchto přípravků. Ve stejném smyslu bude upravena i příbalová informace.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se atorvastatinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících atorvastatin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem atorvastatinu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

Souhrn údajů o přípravku

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

[...]

Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky

U pacientů užívajících antivirotika elbasvir/grazoprevir proti hepatitidě C souběžně s atorvastatinem nesmí dávka atorvastatinu překročit 20 mg/den (viz body 4.4 a 4.5).

4.3 Kontraindikace

Atorvastatin je kontraindikován u pacientů:

[...]

- léčených antivirotiky glekaprevirem/pibrentasvirem proti hepatitidě C

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko rabdomyolýzy se zvyšuje, jestliže se atorvastatin podává konkomitantně s určitými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, jako jsou potentní inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol a inhibitory HIV proteáz včetně ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, **tipranaviru/ritonaviru** atd.). Riziko myopatie se také může zvýšit při konkomitantním podávání gemfibrozilu a jiných derivátů kyseliny fibrové, **antivirotik k léčbě hepatitidy C** (bocepreviru, **telapreviru, elbasviru/grazopreviru**), erytromycinu, niacinu **nebo** ezetimibu, ~~telapreviru nebo kombinace tipranavir/ritonavir~~. Pokud je to možné, má se namísto těchto léčivých přípravků zvážit jiná léčba, při které k interakcím nedochází.

[...]

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek souběžně podávaných léčivých přípravků na atorvastatin

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátem pro hepatické transportéry: transportní polypeptidy organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatinu jsou substrátem pro OATP1B1. Atorvastatin je rovněž substrátem proteinu MDR1 (multi-drug resistance protein 1) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance (viz bod 5.2). Atorvastatin je metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátem pro transportní proteiny, např. transportér vychytávání OATP1B1 v játrech. Konkomitantní podávání léčivých přípravků, které jsou inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů, může zvyšovat plazmatické koncentrace atorvastatinu a riziko myopatie. Riziko se může zvyšovat rovněž při konkomitantním podávání atorvastatinu s jinými léčivými přípravky, které mohou myopatii vyvolávat, jako jsou deriváty kyseliny fibrové a ezetimib (viz body 4.3 a 4.4).

Inhibitory CYP3A4

Ukázalo se, že potentní inhibitory CYP3A4 vedou ke značně zvýšeným koncentracím atorvastatinu (viz tabulka 1 a podrobnější informace níže). Je-li to možné, je třeba se vyhnout souběžnému podávání potentních inhibitorů CYP3A4 (např. cyklosporinu, telitromycinu, klaritromycinu, delavirdinu,

stiripentolu, ketokonazolu, vorikonazolu, itraconazolu, posakonazolu, **některých antivirotik používaných k léčbě hepatitidy C (např. elbasviru/grazopreviru)** a inhibitorů HIV proteáz včetně ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru atd.). V případech, kdy se souběžnému podávání těchto léčivých přípravků s atorvastatinem nelze vyhnout, je třeba zvážit snížení zahajovací a maximální dávky atorvastatinu a doporučuje se pacienta vhodným způsobem klinicky monitorovat (viz tabulka 1).

[...]

Inhibitory transportérů transportních proteinů

Inhibitory transportních proteinů (např. cyklosporin) mohou zvyšovat systémovou expozici atorvastatinu (viz tabulka 1). Účinek inhibice transportérů vychytávání v játrech na koncentrace atorvastatinu v hepatocytech není znám. Pokud konkomitantnímu podávání nelze předejít, doporučuje se snížit dávku a klinicky monitorovat účinnost (viz tabulka 1).

[...]

Tabulka 1: Účinek souběžně podávaných léčivých přípravků na farmakokinetiku atorvastatinu

Souběžně podávaný léčivý přípravek a dávkovací režim	Atorvastatin		
	Dávka (mg)	Poměr AUC ^{&}	Klinické doporučení [#]

[...]

<u>Glekaprevir 400 mg jednou denně / pibrentasvir 120 mg jednou denně, 7 dní</u>	<u>10 mg jednou denně po dobu 7 dní</u>	<u>8,3</u>	<u>Souběžné podávání s přípravky obsahujícími glekaprevir nebo pibrentasvir je kontraindikováno (viz bod 4.3).</u>
---	--	-------------------	---

[...]

<u>Elbasvir 50 mg jednou denně / grazoprevir 200 mg jednou denně, 13 dní</u>	<u>10 mg jednorázově</u>	<u>1,95</u>	<u>Během souběžného podávání s přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir nesmí dávka atorvastatinu přesáhnout denní dávku 20 mg.</u>
---	---------------------------------	--------------------	--

[...]

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Eliminace

[...]

Atorvastatin je substrátem pro hepatické transportéry: transportní polypeptidy organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatinu jsou substrátem pro OATP1B1. Atorvastatin je rovněž substrátem efluxních transportérů proteinu MDR1 (multi-drug resistance protein 1) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance.

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete atorvastatin užívat

Neužívejte atorvastatin

- **jestliže používáte k léčbě hepatitidy C kombinaci glekaprevir/pibrentasvir**

[...]

Další léčivé přípravky a atorvastatin

- Určité léčivé přípravky používané k léčbě hepatitidy C, např. telaprevir, **boceprevir a kombinace elbasvir/grazoprevir**
- Mezi další léčivé přípravky, u kterých je známá interakce s {(Smyšlený) název} patří ezetimib (který snižuje cholesterol), warfarin (který snižuje krevní srážlivost), perorální antikoncepce, stiripentol (antiepileptikum), cimetidin (používá se proti pálení žáhy a žaludečním vředům), fenazon (používá se proti bolesti), kolchicin (používá se k léčbě dny) **a** antacida (přípravky upravující trávení obsahující hliník nebo hořčík) **a boceprevir (používá se k léčbě jaterních onemocnění, jako je například hepatitida C)**

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v červnu 2018
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	11. srpna 2018
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	10. října 2018