

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την ατορβαστατίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Με βάση ενημερωμένες πληροφορίες από μελέτες αλληλεπίδρασης της ατορβαστατίνης με τα αντιαρρυθμικά ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη και γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη, οι οποίες κατέδειξαν αυξήσεις των επιπέδων της ατορβαστατίνης στο πλάσμα με αυτές τις συγχωρηγίες, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι είναι απαραίτητες σχετικές αντενδείξεις και προειδοποιήσεις όσον αφορά αυτά τα φάρμακα, για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως μυοπάθεια. Το φύλλο οδηγιών χρήσης ενημερώνεται αντίστοιχα.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την ατορβαστατίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) ατορβαστατίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ατορβαστατίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

## **Παράρτημα II**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)  
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράφη)

## Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

[...]

#### Συγχορήγηση με άλλα φάρμακα

**Σε ασθενείς που λαμβάνουν τους αντιικούς παράγοντες κατά της ηπατίτιδας C ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη ταυτόχρονα με την ατορβαστατίνη, η δόση της ατορβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg/ημέρα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).**

### 4.3 Αντενδείξεις

Η ατορβαστατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς:

[...]

**- που έλαβαν θεραπεία με τα αντιικά κατά της ηπατίτιδας C γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη**

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ο κίνδυνος ραβδομύλωσης είναι αυξημένος όταν η ατορβαστατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξάνουν τη συγκέντρωση της ατορβαστατίνης στο πλάσμα, όπως ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 ή πρωτεΐνες μεταφοράς (π.χ. κυκλοσπορίνη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, δελαβιρδίνη, σπιριπεντόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη και αναστολείς πρωτεασών HIV, συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης, της λοπιναβίρης, της αταζαναβίρης, της ινδιναβίρης, της δαρουναβίρης, **της τιπραναβίρης/ριτοναβίρης**, κ.λπ.). Ο κίνδυνος μυοπάθειας μπορεί επίσης να είναι αυξημένος με την ταυτόχρονη χρήση γεμφιβροζιλής και άλλων παραγώγων του ινικού οξέος, **αντιικών για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C (HCV) (μυοσεπρεβίρης, τελαπρεβίρης, ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης)**, ερυθρομυκίνης, νιασίνης **ή** εξετιμίμπης, ~~τελαπρεβίρης ή τον συνδυασμό τιπραναβίρης/ριτοναβίρης~~. Εάν είναι δυνατόν, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών θεραπειών (που δεν προκαλούν αλληλεπίδραση) αντί αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

[...]

### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στην ατορβαστατίνη

**Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) και αποτελεί υπόστρωμα για τους ηπατικούς μεταφορείς, το πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1) και τον μεταφορέα 1B3 (OATP1B3). Οι μεταβολίτες της ατορβαστατίνης αποτελούν υποστρώματα του OATP1B1. Η ατορβαστατίνη αναγνωρίζεται επίσης ως υπόστρωμα της πολυανθεκτικής πρωτεΐνης 1 (multi-drug resistance protein 1, MDR1) και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (breast cancer resistance protein, BCRP), που μπορεί να περιορίσουν την εντερική απορρόφηση και την κάθαρση της ατορβαστατίνης μέσω της χολής (βλ. παράγραφο 5.2). Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) και αποτελεί υπόστρωμα για τις πρωτεΐνες μεταφοράς, π.χ. μεταφορέας ηπατικής πρόσληψης OATP1B1. Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι αναστολείς του**

CYP3A4 ή πρωτεϊνών μεταφοράς μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να είναι αυξημένος κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν τη δυνατότητα επαγωγής μυοπάθειας, όπως τα παράγωγα του ινικού οξέος και η εζετιμίμη (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

#### Αναστολείς του CYP3A4

Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 έχει καταδειχθεί ότι οδηγούν σε σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης (βλ. Πίνακα 1 και ειδικές πληροφορίες παρακάτω). Η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, δελαβιρδίνη, σιτριπεντόλη, κετοконаζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, **ορισμένα αντιικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HCV (π.χ. ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη)** και αναστολείς πρωτεασών HIV, συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης, της λοπιναβίρης, της αταζαναβίρης, της ινδιναβίρης, της δαρουναβίρης, κ.λπ.) θα πρέπει να αποφεύγεται, εάν είναι δυνατό. Σε περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με την ατορβαστατίνη δεν μπορεί να αποφευχθεί, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης χαμηλότερης δόσης έναρξης και μέγιστης δόσης της ατορβαστατίνης, ενώ συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση του ασθενούς (βλ. Πίνακα 1).

[...]

#### Αναστολείς πρωτεϊνών μεταφοράς

Οι αναστολείς των πρωτεϊνών μεταφοράς (π.χ. κυκλοσπορίνη) μπορεί να αυξήσουν τη συστηματική έκθεση της ατορβαστατίνης (βλ. Πίνακα 1). Η επίδραση της αναστολής των μεταφορέων ηπατικής πρόσληψης στις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στα ηπατοκύτταρα είναι άγνωστη. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται μείωση της δόσης και κλινική παρακολούθηση ως προς την αποτελεσματικότητα (βλ. Πίνακα 1).

[...]

**Πίνακας 1: Επίδραση συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης**

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν και δοσολογικό σχήμα	Ατορβαστατίνη		
	Δόση (mg)	Λόγος AUC <sup>&amp;</sup>	Κλινική σύσταση <sup>#</sup>

[...]

<b><u>Γκλεκαπρεβίρη 400 mg μία φορά ημερησίως (OD)/Πιμπρεντασβίρη 120 mg (OD), 7 ημέρες</u></b>	<b><u>10 mg OD για 7 ημέρες</u></b>	<b><u>8,3</u></b>	<b><u>Αντενδείκνυται η συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν γκλεκαπρεβίρη ή πιμπρεντασβίρη (βλ. παράγραφο 4.3).</u></b>
---	-------------------------------------	-------------------	--

[...]

<b><u>Ελμπασβίρη 50 mg OD/Γκραζοπρεβίρη 200 mg OD, 13 ημέρες</u></b>	<b><u>10 mg SD</u></b>	<b><u>1,95</u></b>	<b><u>Η δόση της ατορβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει την ημερήσια δόση των 20 mg κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης με προϊόντα που περιέχουν ελμπασβίρη ή γκραζοπρεβίρη.</u></b>
--	------------------------	--------------------	---

[...]

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Αποβολή

[...]

**Η ατορβαστατίνη αποτελεί υπόστρωμα για τους ηπατικούς μεταφορείς, το πολυπεπτιδίο μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1) και τον μεταφορέα 1B3 (OATP1B3). Οι μεταβολίτες της ατορβαστατίνης αποτελούν υποστρώματα του OATP1B1. Η ατορβαστατίνη αναγνωρίζεται επίσης ως υπόστρωμα των μεταφορέων εκροής της πολυανθεκτικής πρωτεΐνης 1 (MDR1) και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP), που μπορεί να περιορίσουν την εντερική απορρόφηση και την κάθαρση μέσω της γολής της ατορβαστατίνης.**

## Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε ατορβαστατίνη

Μην πάρετε ατορβαστατίνη

- **Εάν χρησιμοποιείτε τον συνδυασμό γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης στη θεραπεία της ηπατίτιδας C**

[...]

Άλλα φάρμακα και ατορβαστατίνη

- Ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ηπατίτιδας C, π.χ. τελαπρεβίρη, **μποσεπρεβίρη και ο συνδυασμός ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης**
- Άλλα φάρμακα γνωστά για την αλληλεπίδρασή τους με το {(Επινοηθείσα) ονομασία} περιλαμβάνουν την εξετιμίπη (που μειώνει τη χοληστερόλη), τη βαρφαρίνη (που μειώνει το ενδεχόμενο δημιουργίας θρόμβων στο αίμα), τα από του στόματος αντισυλληπτικά, τη στιριπεντόλη (ένα αντισπασμωδικό για την επιληψία), τη σιμετιδίνη (χρησιμοποιείται για τον στομαχικό καύσο και τα πεπτικά έλκη), τη φαιναζόνη (ένα αναλγητικό), την κολχικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας) **και** τα αντιόξινα (προϊόντα για τη δυσπεψία που περιέχουν αργίλιο ή μαγνήσιο) **και τη μπόσεπρεβίρη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ηπατικών νόσων, όπως η ηπατίτιδα C)**

### **Παράρτημα ΙΙΙ**

#### **Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**

### Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Ιούνιος 2018
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	11 Αυγούστου 2018
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	10 Οκτωβρίου 2018