

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para atorvastatina, las conclusiones científicas son las siguientes:

A partir de la información actualizada de los estudios de interacción de atorvastatina con los antivirales elbasvir/grazoprevir y glecaprevir/pibrentasvir, que mostraron un aumento en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina con estas administraciones concomitantes, el PRAC concluyó que las contraindicaciones y advertencias relevantes con respecto a estos medicamentos son necesarias para minimizar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con la dosis, como la miopatía. El prospecto se actualiza en consecuencia.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para atorvastatina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) atorvastatina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen atorvastatina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto
(texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

4.2 Posología y forma de administración

Posología

[...]

Administración concomitante con otros medicamentos

En pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir de forma concomitante con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no debe superar los 20 mg/día (ver las secciones 4.4 y 4.5).

4.3 Contraindicaciones

Atorvastatina está contraindicada en pacientes:

[...]

- **tratados con los antivirales contra la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir**

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando se administra de forma concomitante atorvastatina con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, **tipranavir/ritonavir**, etc.). El riesgo de miopatía, también se puede incrementar, por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibríco, **antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC)** (boceprevir, **telaprevir, elbasvir/grazoprevir**), eritromicina, niacina, **o ezetimiba, telaprevir o tipranavir y ritonavir combinados**. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen), en lugar de estos medicamentos.

[...]

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de los medicamentos administrados de forma concomitante con atorvastatina

Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina esta identificada como un sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina (ver sección 5.2). Atorvastatina se metaboliza por la vía del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es sustrato de las proteínas transportadoras, como por ejemplo, el transportador hepático OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fibríco y ezetimiba (ver sección 4.4).

Inhibidores de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina (ver Tabla 1 y la información específica a continuación). Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo,

ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiropentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, **algunos antivirales utilizados para el tratamiento del VHC (por ejemplo, elbasvir/grazoprevir)** e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). En los casos que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar el uso de dosis inicial y máxima inferiores de atorvastatina y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente (ver Tabla 1).

[...]

Inhibidores de las proteínas transportadoras los transportadores

Los inhibidores de las proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina (ver Tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre las concentraciones de atorvastatina en el hepatocito. Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia (ver Tabla 1).

[...]

Tabla 1: Efecto de los medicamentos administrados de forma concomitante sobre la farmacocinética de atorvastatina

Medicamento administrado de forma concomitante y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Proporción del ABC ^{&}	Recomendación clínica [#]

[...]

<u>Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 días</u>	<u>10 mg OD durante 7 días</u>	<u>8,3</u>	<u>La administración concomitante con medicamentos que contienen glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada (ver sección 4.3).</u>
---	---	-------------------	---

[...]

<u>Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 días</u>	<u>10 mg SD</u>	<u>1,95</u>	<u>La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir.</u>
---	------------------------	--------------------	---

[...]

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Eliminación

[...]

Atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina esta identificada como un sustrato de los transportadores de flujo, la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) y la

proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina.

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar atorvastatina

No tome Atorvastatina:

- **si usa la combinación de glecaprevir/pibrentasvir para el tratamiento de la hepatitis C.**

[...]

Uso de atorvastatina con otros medicamentos

- Algunos medicamentos empleados para el tratamiento de la hepatitis C, como telaprevir, **boceprevir y la combinación de elbasvir/grazoprevir.**
- Otros medicamentos que se sabe que interaccionan con { nombre (de fantasía) } incluyen: ezetimiba (que reduce el colesterol), warfarina (que reduce la coagulación sanguínea), anticonceptivos orales, estiripentol (anticonvulsivo para tratar la epilepsia), cimetidina (utilizada para el ardor de estómago y úlcera péptica), fenazona (un analgésico), colchicina (utilizada para el tratamiento de la gota); **y** antiácidos (productos para la indigestión que contienen aluminio o magnesio) ~~y boceprevir (utilizado para el tratamiento de enfermedades hepáticas como la hepatitis C).~~

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de junio de 2018
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	11/08/2018
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	10/10/2018