

**I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet atorvastatiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Tuginedes atorvastatiini ja viirusevastaste ravimite elbasviiri/grasopreviiri ja gletsapreviiri/pibrentasviiri koostoimeuuringutest saadud uuendatud teabele, mis näitas nimetatud viirusevastaste ravimitega koosmanustamisel atorvastatiini sisalduse suurenemist plasmas, jõudis ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldusele, et annusega seotud kõrvaltoimete, nt müopaatia tekkeriski minimeerimiseks tuleb ravimi omaduste kokkuvõttesse lisada nende ravimitega seotud asjakohased vastunäidustused ja hoiatused. Pakendi infolehte tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

### **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Atorvastatiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et atorvastatiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele atorvastatiini sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes**

**Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse** (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

## Ravimi omaduste kokkuvõte

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

[...]

Koosmanustamine muude ravimitega

**Patsientidel, kes võtavad atorvastatiini koos C-hepatiidi viiruse vastaste ravimite elbasviiri/grasopreviiriga, ei tohi atorvastatiini annus ületada 20 mg/ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).**

### 4.3 Vastunäidustused

Atorvastatiin on vastunäidustatud patsientidele:

[...]

**- keda ravitakse C-hepatiidi viiruse vastaste ravimite gletsapreviiri/pibrentasviiriga**

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rabdomüolüüsi tekkerisk suureneb atorvastatiini manustamisel koos teatud ravimitega, mis võivad atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurendada, nagu tugevad CYP3A4 või transportvalkude inhibiitorid (nt tsüklosporiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool ja HIV-i proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir, **tipranaviir/ritonaviir** jne). Müopaatia tekkerisk võib suurened ka gemfibrosiili ja teiste fibraatide, **C-hepatiidi viiruse vastaste ravimite** (botsepreviir, **telapreviir, elbasviir/grasopreviir**), erütromütsiini, niatsiini, **või** esetimiibi, ~~telapreviiri või tipranaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni~~ samaaegsel kasutamisel. Võimalusel tuleb nende ravimite asemel kaaluda alternatiivseid ravimeetodeid (millel puuduvad koostoimed käesoleva ravimiga).

[...]

### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegselt manustatavate ravimite toime atorvastatiinile

**Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel ja see on maksa transportvalkude, orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidtransporterite 1B1 (OATP1B1) ja 1B3 (OATP1B3) substraat. Atorvastatiini metaboliidid on OATP1B1 substraadid. On kindlaks tehtud, et atorvastatiin on ka multiravimiresistentsusega seotud valgu 1 (MDR1) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat, mis võib piirata atorvastatiini imendumist soolestikus ja sapikliirensit (vt lõik 5.2).** Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel ja see on transportvalkude, nt maksarakkudesse haaramist vahendava transporter OATP1B1 substraat. CYP3A4 või transportvalke inhibeerivate ravimite samaaegne manustamine võib põhjustada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemist ja suurendada müopaatia tekkeriski. Risk võib samuti suurened atorvastatiini samaaegsel manustamisel koos teiste müopaatiat indutseerida võivate ravimite, nt fibraatide ja esetimiibiga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

*CYP3A4 inhibiitorid*

On näidatud, et tugevad CYP3A4 inhibiitorid suurendavad märkimisväärselt atorvastatiini kontsentratsiooni (vt tabel 1 ja täpsem teave allpool). Võimaluse korral tuleb vältida tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegset manustamist (nt tsüklosporiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool, **mõned C-hepatiidi viiruse vastased ravimid (nt elbasviir/grasopreviir)** ja HIV-i proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir jne). Kui nende ravimite ja atorvastatiini samaaegset manustamist ei

saa vältida, tuleb kaaluda atorvastatiini väiksemate alg- ja maksimumannuste kasutamist. Soovitav on patsiendi asjakohane kliiniline jälgimine (vt tabel 1).

[...]

#### *Transportvalkude inhibiitorid*

Transportvalkude inhibiitorid (nt tsüklosporiin) võivad atorvastatiini süsteemset ekspositsiooni suurendada (vt tabel 1). Atorvastatiini maksarakkudesse haaramist vahendavate transporterite inhibiitorite toime atorvastatiini kontsentratsioonile maksarakkudes ei ole teada. Kui samaaegset manustamist vältida ei saa, soovitatakse annuste vähendamist ja ravimi tõhususe kliinilist jälgimist (vt tabel 1).

[...]

Tabel 1: Samaaegselt manustatavate ravimite toime atorvastatiini farmakokineetikale

Samaaegselt manustatav ravim ja annustamisskeem	Atorvastatiin		
	Annus (mg)	AUC <sup>&amp;</sup> suhtarv	Kliiniline soovitus <sup>#</sup>

[...]

<b><u>Gletsapreviir 400 mg üks kord ööpäevas / pibrentasviir 120 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva</u></b>	<b><u>10 mg üks kord ööpäevas 7 päeva</u></b>	<b><u>8,3</u></b>	<b><u>Samaaegne manustamine gletsapreviiri või pibrentasviir sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</u></b>
--	---	-------------------	--

[...]

<b><u>Elbasviir 50 mg üks kord ööpäevas / grasopreviir 200 mg üks kord ööpäevas, 13 päeva</u></b>	<b><u>10 mg ühekordse annusena</u></b>	<b><u>1,95</u></b>	<b><u>Samaaegsel manustamisel elbasviiri või grasopreviiri sisaldavate ravimitega ei tohi atorvastatiini ööpäevane annus ületada 20 mg.</u></b>
---	--	--------------------	---

[...]

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Eritumine

[...]

**Atorvastatiin on maksa transportvalkude, orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidtransporterite 1B1 (OATP1B1) ja 1B3 (OATP1B3) substraat. Atorvastatiini metaboliidid on OATP1B1 substraadid. On kindlaks tehtud, et atorvastatiin on ka selliste väljavoolutransporterite nagu multiravimiresistentsusega seotud valk 1 (MDR1) ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP) substraat, mis võib piirata atorvastatiini imendumist soolestikus ja sapikliirensit.**

## Pakendi infoleht

### 2. Mida on vaja teada enne atorvastatiini võtmist

Ärge võtke atorvastatiini:

- **kui te kasutate C-hepatiidi ravimisel gletsapreviiri/pibrentasviiri kombinatsiooni**

[...]

Muud ravimid ja atorvastatiin

- mõned ravimid, mida kasutatakse C-hepatiidi raviks, nt telapreviir, **botsepreviir ja elbasviiri/grasopreviiri kombinatsioon**

- teised ravimid, millel on teadaolevad koostoimed {(Väljamõeldud) nimetus}, on muu hulgas esetiimib (vähendab kolesteroolisisaldust), varfariin (vähendab vere hüübivust), suukaudsed rasestumisvastased vahendid, stiripentool (krambivastase toimega ravim, mida kasutatakse epilepsia ravis), tsimetidiin (kasutatakse kõrvetiste ja maohaavandite puhul), fenasoon (valuvaigisti), kolhitsiin (kasutatakse podagra raviks), **ja** antatsiidid (alumiiniumi või magneesiumi sisaldavad ravimid seedehäirete vastu) ~~ja botsepreviir (kasutatakse sellise maksahaiguse nagu C-hepatiit raviks)~~

### **III lisa**

#### **Seisukoha rakendamise ajakava**

## Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek, juuni 2018
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	11. august 2018
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	10. oktoober 2018