

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za atorvastatin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Na temelju ažuriranih podataka iz ispitivanja interakcija atorvastatina i antivirusnih lijekova elbasvira/grazoprevira i glekaprevira/pibrentasvira, koji su pokazali povećanja u koncentracijama atorvastatina u plazmi kod navedenih istodobnih primjena, PRAC je zaključio da je potrebno uvođenje odgovarajućih kontraindikacija i upozorenja u vezi s navedenim lijekovima u svrhu minimiziranja rizika od nuspojava povezanih s dozom, kao što je miopatija. Uputa o lijeku ažurirana je u skladu s tim.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za atorvastatin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) atorvastatin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže atorvastatin trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom postupka odobravanja u EU-u u budućnosti.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

[...]

Istodobna primjena s drugim lijekovima

U bolesnika koji istodobno s atorvastatinom uzimaju elbasvir/grazoprevir, antivirusne lijekove protiv hepatitisa C, doza atorvastatina ne smije premašiti 20 mg na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Atorvastatin je kontraindiciran u bolesnika:

[...]

- koji se liječe glekaprevirom/pibrentasvirom, antivirusnim lijekovima protiv hepatitisa C

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik za nastanak rabdomiolize se povećava ako se atorvastatin primjenjuje istodobno s nekim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju atorvastatina u plazmi kao što su jaki inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol te inhibitori HIV proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, **tipranavir/ritonavir** itd.). Također, istodobnom primjenom gemfibrozila i drugih derivata fibratne kiseline, **antivirusnih lijekova za liječenje hepatitisa C (HCV)** (boceprevira, **telaprevira, elbasvira/grazoprevira**), eritromicina, niacina **ili** ezetimiba, ~~telaprevir ili kombinacija tipranavira/ritonavira~~ može doći do povećanog rizika za pojavu miopatije. Stoga, ako je moguće, umjesto navedenih lijekova treba razmotriti primjenu drugih lijekova kod kojih ne dolazi do interakcija.

[...]

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak istodobno primijenjenih lijekova na atorvastatin

Atorvastatin se metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4) i supstrat je jetrenih transportera, polipeptida za prijenos organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su OATP1B1. Atorvastatin je također prepoznat kao supstrat proteina višestruke rezistencije na lijekove 1 (engl. *multi-drug resistance protein 1*, MDR1) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči (vidjeti dio 5.2). Atorvastatin se metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4) te je supstrat transportnih proteina, npr. transportera unosa u jetru OATP1B. Istodobna primjena lijekova koji inhibiraju CYP3A4 ili transportne proteine može dovesti do povećanja koncentracija atorvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije. Rizik se također može povećati i istodobnom primjenom atorvastatina s ostalim lijekovima koji mogu uzrokovati miopatiju, kao što su derivati fibratne kiseline i ezetimib (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Inhibitori CYP3A4

Pokazalo se da jaki inhibitori CYP3A4 dovode do izrazitog povećanja koncentracije atorvastatina (vidjeti Tablicu 1 i specifične podatke u nastavku). Kada je god to moguće, treba izbjegavati istodobnu primjenu jakih inhibitora CYP3A4 (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, **neki antivirusni lijekovi koji se koriste u liječenju HCV-a (npr. elbasvir/grazoprevir)** i inhibitore HIV proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir itd.). U slučajevima kada se istodobna primjena ovih lijekova s atorvastatinom ne može izbjeći, potrebno je razmotriti smanjenje početne i najviše doze atorvastatina te se preporuča odgovarajući klinički nadzor bolesnika (vidjeti Tablicu 1).

[...]

Inhibitori transportnih proteina

Inhibitori transportnih proteina (npr. ciklosporin) mogu povećati sistemska izloženost atorvastatinu (vidjeti Tablicu 1). Učinak inhibicije transportnih proteina unosa u jetru na koncentracije atorvastatina u hepatocitima nije poznat. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, preporučuje se smanjenje doze i kliničko praćenje djelotvornosti (vidjeti Tablicu 1).

[...]

Tablica 1: Učinak istodobno primijenjenih lijekova na farmakokinetiku atorvastatina

Istodobno primijenjen lijek i režim doziranja	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Promjena AUC ^{&}	Klinička preporuka [#]

[...]

<u>Glekaprevir 400 mg jednom dnevno/Pibrentasvir 120 mg jednom dnevno, 7 dana</u>	<u>10 mg jednom dnevno tijekom 7 dana</u>	<u>8,3</u>	<u>Kontraindicirana je istodobna primjena s lijekovima koji sadrže glekaprevir ili pibrentasvir (vidjeti dio 4.3).</u>
--	--	-------------------	---

[...]

<u>Elbasvir 50 mg jednom dnevno/Grazoprevir 200 mg jednom dnevno, 13 dana</u>	<u>10 mg, jednokratno</u>	<u>1,95</u>	<u>Doza atorvastatina ne smije premašiti dnevnu dozu od 20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir.</u>
--	----------------------------------	--------------------	--

[...]

5.2 Farmakokinetička svojstva

Eliminacija

[...]

Atorvastatin je supstrat jetrenih transportera, polipeptida za prijenos organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su OATP1B1. Atorvastatin je također prepoznat kao supstrat efluksnih transportnih proteina višestruke rezistencije na lijekove 1 (MDR1) i proteina rezistencije raka dojke (BCRP), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči.

Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati atorvastatin

Nemojte uzimati atorvastatin

- **ako uzimate kombinaciju glekaprevira/pibrentasvira za liječenje hepatitisa C**

[...]

Drugi lijekovi i atorvastatin

- neki lijekovi koji se koriste za liječenje hepatitisa C, npr. telaprevir, **boceprevir i kombinacija elbasvira/grazoprevira**
- drugi lijekovi za koje je poznato da stupaju u interakciju s {(novoizumljeno) ime} uključujući ezetimib (lijek koji se koristi za snižavanje kolesterola), varfarin (lijek koji sprečava stvaranje krvnih ugrušaka), oralne kontraceptive, stiripentol (lijek protiv epileptičnih napadaja), cimetidin (koristi se u liječenju žgaravice i čira na želucu), fenazon (lijek protiv bolova), kolhicin (lijek za liječenje gihta) i antacide (lijekovi protiv probavnih tegoba koji sadrže aluminij ili magnezij) i ~~boceprevir (koristi se za liječenje bolesti jetre poput hepatitisa C)~~

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u lipnju 2018.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	11. kolovoza 2018.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	10. listopada 2018.