

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az atorvasztatinra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Az atorvasztatin elbasvir/grazoprevir és glecaprevir/pibrentasvir antivirális hatóanyagokkal végzett interakciós vizsgálatainak újabb eredményei alapján, amelyek az atorvasztatin megemelkedett plazmakoncentrációjára utaltak a fenti gyógyszerekkel való együttes alkalmazás esetén, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy szükség van a releváns ellenjavallatokra és figyelmeztetésekre e gyógyszerek vonatkozásában a dózissal összefüggő mellékhatások, köztük a myopathia kockázatának minimalizálása érdekében. A betegtájékoztató ennek megfelelően módosításra került.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az atorvasztatinra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az atorvasztatin hatóanyag(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, atorvasztatint tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

Alkalmazási előírás

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

[...]

Együttadás más gyógyszerekkel

A hepatitis C elleni antivirális gyógyszert, elbasvir/ grazoprevirt az atorvasztatinnal együtt alkalmazó betegek esetében az atorvasztatin adagja nem haladhatja meg a napi 20 mg-ot (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

Az atorvasztatin ellenjavallt az alábbi betegeknél:

[...]

– hepatitis C elleni antivirális gyógyszerrel, glecaprevirrel/pibrentasvirrel kezelt betegek

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A rhabdomyolysis kockázatát növeli az atorvasztatin egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek növelhetik az atorvasztatin plazmakoncentrációját, úgymint a CYP3A4 erős inhibitorai vagy transzportfehérjék (például ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, sztiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, pozakonazol és HIV-proteáz-gátlók, köztük a ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, **tipranavir/ritonavir** stb.). A myopathia kockázata is emelkedhet az alábbi szerekkel történő együttes alkalmazás esetén: gemfibrozil és más fibrinsavszármazékok, a **hepatitis C (HCV) kezelésére szolgáló vírusellenes szerek** (boceprevir, **telaprevir, elbasvir/grazoprevir**), eritromicin, niacin **vagy** ezetimib, ~~telaprevir vagy a tipranavir/ritonavir kombinációja~~. Amennyiben lehetséges, alternatív (gyógyszerkölsönhatással nem járó) terápiát kell fontolóra venni a fenti gyógyszerek helyett.

[...]

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az együtt adott gyógyszerek atorvasztatinra gyakorolt hatása

Az atorvasztatint a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) metabolizálja, emellett májtranszporterek, az 1B1 (OATP1B1) és 1B3 (OATP1B3) szervesanion-transzportáló polipeptid transzporter szubsztrátja. Az atorvasztatin metabolitjai szintén az OATP1B1 szubsztrátjai. Az atorvasztatint a multidrog rezisztencia 1 fehérje (MDR1) és a mellrák rezisztencia fehérje (BCRP) szubsztrátjaként is azonosították, ami korlátozhatja az atorvasztatin felszívódását és epe clearance-ét (lásd 5.2 pont). Az atorvasztatin a citokróm P450 3A4 (CYP3A4), emellett ~~transzportfehérjék, pl. az OATP1B1 máj uptake transzporter szubsztrátja~~. Az egyidejű alkalmazás olyan gyógyszerekkel, amelyek a CYP3A4 vagy transzportfehérjék inhibitorai megnövelheti az atorvasztatin plazmaszintjét és a myopathia kockázatát. Ennek kockázatát az atorvasztatin és más, myopathiát potenciálisan kiváltó gyógyszerek, többek között fibrinsavszármazékok, és ezetimib egyidejű alkalmazása szintén fokozhatja (lásd 4.3 és 4.4 pont).

CYP3A4-inhibitorok

Ismert, hogy az erős CYP3A4-inhibitorok jelentősen csökkentik az atorvasztatin koncentrációját (lásd 1. táblázat és az alábbi részletes információk). Lehetőség szerint kerülni kell az erős CYP3A4-inhibitorok (pl. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, sztiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, pozakonazol, **a HCV kezelésére alkalmazott egyes antivirális szerek (pl. elbasvir/grazoprevir)** és HIV-proteáz-gátlók, köztük a ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir stb.) egyidejű alkalmazását. Abban az esetben, ha a fenti szerek egyidejű alkalmazása atorvasztatinnal nem elkerülhető, meg kell fontolni az atorvasztatin kezdő és maximális adagjának csökkentését, és javasolt a beteg megfelelő klinikai monitorozása (lásd 1. táblázat).

[...]

Transzportfehérje-inhibitorok

Transzportfehérje-inhibitorok (pl. ciklosporin) megemelhetik az atorvasztatin szisztémás expozícióját (lásd 1. táblázat). A máj uptake transzporterek gátlásának atorvasztatinkoncentrációra gyakorolt hatása a hepatocitákban nem ismert. Ha az együttes alkalmazás nem elkerülhető, javasolt az adag csökkentése és a hatásosság klinikai monitorozása (lásd 1. táblázat).

[...]

1. táblázat: Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek hatása az atorvasztatin farmakokinetikájára

Egyidejűleg alkalmazott szer és az adagolás rendje	Atorvasztatin		
	Dózis (mg)	AUC arány ^{&}	Klinikai javaslat [#]

[...]

<u>Glecaprevir 400 mg naponta egyszer / Pibrentasvir 120 mg naponta egyszer, 7 napig</u>	<u>10 mg naponta egyszer 7 napig</u>	<u>8,3</u>	<u>A glecaprevirt vagy pibrentasvirt tartalmazó gyógyszerek egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</u>
---	---	-------------------	---

[...]

<u>Elbasvir 50 mg naponta egyszer/ Grazoprevir 200 mg naponta egyszer, 13 napig</u>	<u>10 mg egyszeri adag</u>	<u>1,95</u>	<u>Az atorvasztatin napi adagja nem haladhatja meg a 20 mg-ot elbasvirt vagy grazoprevirt tartalmazó gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén.</u>
--	-----------------------------------	--------------------	--

[...]

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Elimináció

[...]

Az atorvasztatin májtranszporterek, az 1B1 (OATP1B1) és 1B3 (OATP1B3) szervesanion-transzportáló polipeptid transzporter szubsztrátja. Az atorvasztatin metabolitjai szintén az OATP1B1 szubsztrátjai. Az atorvasztatint két efflux transzporter, a multidrog rezisztencia 1 fehérje (MDR1) és a mellrák rezisztencia fehérje (BCRP) szubsztrátjaként is azonosították, ami korlátozhatja az atorvasztatin felszívódását és epe clearance-ét.

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók az atorvasztatin szedése előtt

Ne szedje az atorvasztatint

- **ha glecaprevir/pibrentasvir kombinációját alkalmazza a hepatitis C kezelésére**

[...]

Egyéb gyógyszerek és az atorvasztatin

- A hepatitisz C kezelésére szolgáló gyógyszerek pl. telaprevir, **boceprevir és az elbasvir/grazoprevir kombinációja**
- Egyéb gyógyszerek, amelyekről ismert, hogy kölcsönhatásba lépnek a(z) {(Fantázia) név}-vel, köztük az ezetimib (csökkenti a koleszterinszintet), warfarin (véralkotócsökkentő), a szájon át szedett fogamzásgátlók, sztiripentol (az epilepszia kezelésére szolgáló rohamgátló), cimetidin (gyomorégésre és gyomorfekély kezelésére), fenazon (fájdalomcsillapító), kolchicin (köszvény kezelésére), **és** savlekötők (alumínium- vagy magnéziumtartalmú, emésztési zavar elleni gyógyszerek) ~~és boceprevir (májbetegségek, köztük a hepatitisz C kezelésére).~~

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2018. júniusi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2018. augusztus 11.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2018. október 10.