

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'/delle autorizzazione/i
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per atorvastatina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sulla base delle informazioni aggiornate da studi di interazione di atorvastatina con gli antivirali elbasvir/grazoprevir e glecaprevir/pibrentasvir, che hanno mostrato aumenti dei livelli plasmatici di atorvastatina con queste co-amministrazioni, il PRAC ha concluso che sono necessarie controindicazioni e avvertenze relative a questi medicinali per ridurre al minimo il rischio di reazioni avverse dose-correlate come la miopatia. Il foglio illustrativo viene aggiornato di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell’/delle autorizzazione/i all’immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su atorvastatina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti atorvastatina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all’immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti atorvastatina fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all’immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul/sui medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

[...]

Co-somministrazione con altri medicinali

Nei pazienti che assumono gli agenti antivirali antiepatite C elbasvir/grazoprevir in concomitanza con atorvastatina, la dose di atorvastatina non deve superare 20 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.3 Controindicazioni

L'atorvastatina è controindicata nei pazienti:

[...]

- trattati con antivirali antiepatite C glecaprevir/pibrentasvir

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il rischio di rabdomiolisi aumenta quando l'atorvastatina viene somministrata insieme ad alcuni medicinali che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina come gli inibitori potenti di CYP3A4 o le proteine di trasporto (ad es. ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo e gli inibitori delle proteasi dell'HIV inclusi ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, **tipranavir/ritonavir** ecc). Il rischio di miopatia può aumentare anche con l'uso concomitante di gemfibrozil e altri derivati dell'acido fibrico, **antivirali per il trattamento dell'epatite C (HCV)** (boceprevir, **telaprevir, elbasvir/grazoprevir**), eritromicina, niacina o ezetimibe, ~~telaprevir o l'associazione tipranavir/ritonavir~~. Se possibile, in alternativa a questi medicinali, devono essere prese in considerazione terapie alternative (prive di interazioni).

[...]

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto dei medicinali co-somministrati sull'atorvastatina

L'atorvastatina viene metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato dei trasportatori epatici, del polipeptide organico trasportatore di anioni 1B1 (OATP1B1) e del trasportatore 1B3 (OATP1B3). I metaboliti dell'atorvastatina sono substrati di OATP1B1. L'atorvastatina è anche identificata come substrato della proteina di resistenza multifarmaco 1 (MDR1) e della proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP), che può limitare l'assorbimento intestinale e la clearance biliare dell'atorvastatina (vedere paragrafo 5.2). L'atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato delle proteine di trasporto, ad esempio il trasportatore di captazione epatica OATP1B1. La co-somministrazione di inibitori di CYP3A4 o di proteine di trasporto può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dunque ad un aumento del rischio di miopatia. Il rischio può anche essere aumentato dalla co-somministrazione di medicinali che possono indurre miopatia, quali i derivati dell'acido fibrico ed ezetimibe (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Inibitori del CYP3A4

I potenti inibitori di CYP3A4 hanno dimostrato di causare aumenti marcati delle concentrazioni di atorvastatina (vedere tabella 1 e informazioni specifiche più sotto). Se possibile la co-somministrazione di potenti inibitori di CYP3A4 (ad es. ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo, **alcuni antivirali utilizzati nel trattamento dell’HCV (ad es. elbasvir/grazoprevir)** e gli inibitori delle proteasi dell’HIV inclusi ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir ecc.) deve essere evitata. Nei casi in cui la somministrazione di questi medicinali con atorvastatina non possa essere evitata devono essere prese in considerazione dosi iniziali e massime più basse di atorvastatina e si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico del paziente (vedere tabella 1).

[...]

Inibitori delle proteine del trasporto

Gli inibitori delle proteine di trasporto (per es. ciclosporina) possono aumentare l’esposizione sistemica all’atorvastatina (vedere tabella 1). L’effetto dell’inibizione dei trasportatori di captazione epatica sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti non è noto. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, si raccomanda una riduzione della dose e un monitoraggio clinico dell’efficacia (vedere tabella 1).

[...]

Tabella 1: Effetto dei medicinali co-somministrati sulla farmacocinetica dell’atorvastatina

Medicinale co-somministrato e regime di dosaggio	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Rapporto di AUC ^{&}	Raccomandazione clinica [#]

[...]

<u>Glecaprevir 400 mg OD/Pibrentasvir 120 mg OD, 7 giorni</u>	<u>10 mg OD per 7 giorni</u>	<u>8,3</u>	<u>La co-somministrazione con prodotti contenenti glecaprevir o pibrentasvir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</u>
--	-------------------------------------	-------------------	--

[...]

<u>Elbasvir 50 mg OD/Grazoprevir 200 mg OD, 13 giorni</u>	<u>10 mg SD</u>	<u>1,95</u>	<u>La dose di atorvastatina non deve superare una dose giornaliera di 20 mg durante la co-somministrazione con prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir.</u>
--	------------------------	--------------------	---

[...]

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Eliminazione

[...]

L’atorvastatina è un substrato dei trasportatori epatici, del polipeptide organico trasportatore di anioni 1B1 (OATP1B1) e del trasportatore 1B3 (OATP1B3). I metaboliti dell’atorvastatina sono substrati di OATP1B1. L’atorvastatina è anche identificata come substrato dei trasportatori di efflusso proteina di resistenza multifarmaco 1 (MDR1) e proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP), che può limitare l’assorbimento intestinale e la clearance biliare dell’atorvastatina.

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere atorvastatina

Non prenda atorvastatina

- **Se usa la combinazione di glecaprevir/pibrentasvir nel trattamento dell'epatite C**

[...]

Altri medicinali e atorvastatina

- Alcuni medicinali usati nel trattamento dell'epatite C, per es. telaprevir, **boceprevir e la combinazione di elbasvir/grazoprevir**
- Altri medicinali noti per interagire con {nome (di fantasia)} includono ezetimibe (che abbassa il colesterolo), warfarin (che riduce la coagulazione del sangue), contraccettivi orali, stiripentolo (un anti-convulsivo per l'epilessia), cimetidina (usata per il bruciore di stomaco e le ulcere peptiche), fenazone (un antidolorifico), colchicina (usata per curare la gotta) e antiacidi (prodotti per la dispepsia contenenti alluminio o magnesio) ~~e boceprevir (usati per trattare malattie del fegato come l'epatite C)~~

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di giugno 2018
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	11 agosto 2018
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	10 ottobre 2018