

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto atorvastatino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Remdamasis nauja informacija, gauta atliekant atorvastatino sąveikos su antivirusiniais vaistais elbasviru / grazopreviru ir glekapreviru / pibrentasviru tyrimus, rodančia, kad šiuos vaistus vartojant kartu padidėja atorvastatino koncentracija plazmoje, *PRAC* nusprendė, kad siekiant sumažinti su doze susijusių nepageidaujamų reakcijų (pvz., miopatijos) riziką, reikia įtraukti atitinkamas kontraindikacijas ir įspėjimus dėl šių vaistų. Taip pat atitinkamai atnaujintas pakuotės lapelis.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl atorvastatino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra atorvastatino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra atorvastatino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~pabrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

[...]

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Pacientams, kartu su atorvastatinu vartojantiems antivirusinius vaistinius preparatus nuo hepatito C elbasvirą ir grazoprevirą, atorvastatino dozė neturi būti didesnė kaip 20 mg per parą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Atorvastatiną draudžiama vartoti pacientams:

[...]

- gydomiems antivirusiniais vaistiniais preparatais nuo hepatito C glekapreviru ir pibrentasviru.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Rabdomiolizės rizika padidėja atorvastatiną skiriant kartu su tam tikrais atorvastatino koncentraciją plazmoje galinčiais padidinti vaistiniais preparatais, kaip antai stipriais CYP3A4 arba pernašos baltymų inhibitoriais (pvz., ciklosporinu, telitromicinu, klaritromicinu, delavirdinu, stiripentoliu, ketokonazolu, vorikonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu ir ŽIV proteazės inhibitoriais, įskaitant ritonavirą, lopinavirą, atazanavirą, indinavirą, darunavirą, **tipranavirą ir ritonavirą** ir kt.). Miopatijos rizika gali būti didesnė ir vartojant kartu su gemfibroziliu bei kitais fibro rūgšties dariniais, **antivirusiniais vaistais hepatitui C (HCV) gydyti** (bocepreviru, **telapreviru, elbasviru ir grazopreviru**), eritromicinu, niacinu **arba** ezetimibu, ~~telapreviru arba tipranaviru / ritonaviru deriniu~~. Jeigu įmanoma, vietoje šių vaistinių preparatų reikia skirti kitokią (sąveikos nesukeliančią) terapiją.

[...]

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis atorvastatinui

Atorvastatinas metabolizuojamas citochromo P450 3A4 (CYP3A4) ir yra hepatinių nešikliu substratas, organinių anijonų pernašos polipeptidų 1B1 (angl. OATP1B1) ir 1B3 (OATP1B3) nešiklis. Atorvastatino metabolitai yra OATP1B1 substratai. Taip pat nustatyta, kad atorvastatinas yra daugiavaisčio atsparumo baltymo 1 (angl. MDR1) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. BCRP) substratas, todėl gali sumažėti atorvastatino absorbciją žarnose ir klirensas per tulžį (žr. 5.2 skyrių). Atorvastatinas metabolizuojamas citochromo P450 3A4 (CYP3A4) ir yra pernašos baltymų, pvz., kepenų barjero pereigos nešiklio OATP1B1, substratas. Skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 ar pernašos baltymų inhibitoriai, gali padidėti atorvastatino koncentracija plazmoje ir miopatijos rizika. Rizika taip pat gali padidėti atorvastatiną skiriant kartu su vaistiniais preparatais, galinčiais sukelti miopatiją, pvz., fibro rūgšties dariniais ir ezetimibu (žr. 4.3 ir 4.4 skyrių).

CYP3A4 inhibitoriai

Nustatyta, kad stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriai ženkliai padidina atorvastatino koncentraciją (žr. 1 lentelę ir toliau esančią specialią informaciją). Jeigu įmanoma, reikia vengti skirti atorvastatiną kartu su stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ciklosporinu, telitromicinu, klaritromicinu, delavirdinu, stiripentoliu, ketokonazolu, vorikonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, **tam tikrais HCV gydyti skirtais antivirusiniais vaistais (pvz., elbasviru / grazopreviru)** ir ŽIV proteazės inhibitoriais, įskaitant ritonavirą, lopinavirą, atazanavirą, indinavirą, darunavirą ir kt.). Atvejais, kai

šių vaistinių preparatų vartojimo kartu su atorvastatinu išvengti neįmanoma, reikia apsvarstyti mažesnės pradinės bei didžiausios atorvastatino dozės skyrimą ir rekomenduojama tinkamai stebėti paciento klinikinę būklę (žr. 1 lentelę).

[...]

Pernašos baltymų inhibitoriai

Pernašos baltymų inhibitoriai (pvz., ciklosporinas) gali didinti atorvastatino sisteminę ekspoziciją (žr. 1 lentelę). Kepenų barjero pereinamosios nešiklių slopinimo įtaka atorvastatino koncentracijai hepatocituose nežinoma. Jeigu vartojimo kartu išvengti neįmanoma, rekomenduojama sumažinti dozę ir stebėti klinikinį veiksmingumą (žr. 1 lentelę).

[...]

1 lentelė. Kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis atorvastatino farmakokinetikai

Kartu vartojamas vaistinis preparatas ir dozavimo režimas	Atorvastatinas		
	Dozė (mg)	AUC pokytis ^{&}	Klinikinė rekomendacija [#]

[...]

<u>Glekapreviras 400 mg x 1 ir pibrentasviras 120 mg x 1, 7 paras</u>	<u>10 mg x 1, 7 paras</u>	<u>8,3</u>	<u>Skirti su vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra glekapreviro arba pibrentasviro, draudžiama (žr. 4.3 skyrių).</u>
--	----------------------------------	-------------------	---

[...]

<u>Elbasviras 50 mg x 1 ir grazopreviras 200 mg x 1, 13 parų</u>	<u>10 mg VD</u>	<u>1,95</u>	<u>Skiriant kartu su vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra elbasviro arba grazopreviro, atorvastatino dozė neturi būti didesnė kaip 20 mg per parą.</u>
---	------------------------	--------------------	--

[...]

5.2 Farmakokinetinės savybės

Eliminacija

[...]

Atorvastatinas yra hepatinių nešiklių substratas, organinių anijonų pernašos polipeptidų 1B1 (OATP1B1) ir 1B3 (OATP1B3) nešiklis. Atorvastatino metabolitai yra OATP1B1 substratai. Taip pat nustatyta, kad atorvastatinas yra eflukso nešiklių daugiavaisčio atsparumo baltymo 1 (MDR1) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (BCRP) substratas, todėl gali sumažėti atorvastatino absorbcija žarnose ir klirensas per tulžį.

Pakuotės lapelis

2. Kas žinotina prieš vartojant atorvastatiną

Atorvastatino vartoti negalima

- **Jeigu vartojate vaistų glekapreviro ir pibrentasviro derinį hepatitui C gydyti;**

[...]

Kiti vaistai ir atorvastatinas

- Tam tikri vaistai, kuriais gydomas hepatitas C, pvz., telapreviras, **bocepreviras, elbasviro ir grazopreviro derinys**;
- Kiti vaistai, apie kurių sąveiką su {(Sugalvotas) pavadinimas} žinoma, yra ezetimibas (mažinantis cholesterolio kiekį), varfarinas (mažinantis kraujo krešumą), per burną vartojami kontraceptikai, stiripentolis (vaistas nuo traukulių epilepsijai gydyti), cimetidinas (vartojamas esant rėmeniui ir pepsinėms opoms), fenazonas (malšinantis skausmą), kolchicinas (skirtas podagrai gydyti) **ir** antacidai (vaistai nuo virškinimo sutrikimų, kurių sudėtyje yra aliuminio arba magnio) ~~ir bocepreviras (skirtas kepenų ligai, pvz., hepatitui C, gydyti).~~

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2018 m. birželio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2018 m. rugpjūčio 11 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2018 m. spalio 10 d.