

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par atorvastatīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pamatojoties uz atjauninātu informāciju no atorvastatīna mijiedarbības pētījumiem ar pretvīrusu līdzekļiem elbasvīru/grazoprevīru un glekaprevīru/pibrentasvīru, kurā, vienlaicīgi lietojot šīs zāles, tika novērota atorvastatīna līmeņa paaugstināšanās plazmā, *PRAC* nolēma, ka ir nepieciešamas attiecīgas kontraindikācijas un brīdinājumi attiecībā uz šīm zālēm, lai mazinātu ar devu saistītu blakusparādību, piemēram, miopātijas, risku. Lietošanas instrukcija tika atbilstoši atjaunināta.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par atorvastatīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu atorvastatīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur atorvastatīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

[...]

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

Pacientiem, kuri lieto C hepatīta pretvīrusu zāles elbasvīru/grazoprevīru vienlaicīgi ar atorvastatīnu, atorvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 20 mg/dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Atorvastatīns ir kontrindicēts pacientiem:

[...]

- kuri tiek ārstēti ar C hepatīta pretvīrusu zālēm glecaprevīru/pibrentasvīru

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Rabdomiolīzes risks pieaug, ja atorvastatīnu lieto vienlaicīgi ar zālēm, kas var paaugstināt atorvastatīna līmeni plazmā, piemēram, spēcīgi CYP3A4 inhibitori vai transporta proteīni (piemēram, ciklosporīns, telitromicīns, klaritromicīns, delavirdīns, stiripentols, ketokonazols, vorikonazols, itrakonazols, posakonazols un HIV proteāzes inhibitori, tostarp ritonavīrs, lopinavīrs, atazanavīrs, indinavīrs, darunavīrs, **tipranavīrs/ritonavīrs** u.c.). Miopātijas risku var paaugstināt arī gemfibrozila un citu fibrīnskābes atvasinājumu, **pretvīrusu zāļu C hepatīta (CHV) ārstēšanai** (boceprevīrs, **telaprevīrs, elbasvīrs/grazoprevīrs**), eritromicīna, nikotīnskābes **vai** ezetimība, ~~telaprevīra vai tipranavīra/ritonavīra kombinācijas~~ vienlaicīga lietošana. Ja iespējams, šo zāļu vietā ir jāizvēlas alternatīvi (bez mijiedarbības) terapijas līdzekļi.

[...]

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīgi lietoto zāļu ietekme uz atorvastatīnu

Atorvastatīnu metabolizē citohroms P450 3A4 (CYP3A4), un tas ir aknu transportvielu, organiskos anjonus transportējošā polipeptīda 1B1 (OATP1B1) un 1B3 (OATP1B3) transportvielas, substrāts. Atorvastatīna metabolīti ir OATP1B1 substrāti. Atorvastatīns ir identificēts arī kā vairāku zāļu rezistences proteīna 1 (MDR1) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrāts, kas var ierobežot atorvastatīna uzsūkšanos zarnās un izdalīšanos ar žulti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Atorvastatīnu metabolizē citohroms P450 3A4 (CYP3A4), un tas ir transporta proteīnu, piemēram, aknās pārveidojošā transportiera OATP1B1, substrāts. Zāļu, kas ir CYP3A4 vai transporta proteīnu inhibitori, vienlaicīga lietošana var izraisīt paaugstinātu atorvastatīna līmeni plazmā un paaugstinātu miopātijas risku. Paaugstināts risks var būt arī ar citu zāļu vienlaicīgu lietošanu, kas var izraisīt miopātiju, piemēram, fibrīnskābes atvasinājumi un ezetimībs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP3A4 inhibitori

Pierādīts, ka spēcīgi CYP3A4 inhibitori var izraisīt ievērojami paaugstinātu atorvastatīna koncentrāciju (skatīt 1. tabulu un specifisku informāciju zemāk). Ja iespējams, jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ciklosporīns, telitromicīns, klaritromicīns, delavirdīns, stiripentols, ketokonazols, vorikonazols, itrakonazols, posakonazols, **dažas CHV ārstēšanā lietotās pretvīrusu zāles (piemēram, elbasvīrs/grazoprevīrs)**) un HIV proteāzes inhibitori, tostarp ritonavīrs, lopinavīrs,

atazanavīrs, indinavīrs, darunavīrs u.c.) vienlaicīgas lietošanas. Gadījumos, kad no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas ar atorvastatīnu nav iespējams izvairīties, ir jāapsver zemākas atorvastatīna sākuma zemas un zemākas maksimālās devas izvēle, un tiek ieteikta atbilstoša pacientu novērošana (skatīt 1. tabulu).

[...]

Transporta proteīnu inhibitori

Transporta proteīnu inhibitori (piem., ciklosporīns) var paaugstināt atorvastatīna sistēmisko iedarbību (skatīt 1. tabulu). Aknu saistīšanas transportieru inhibīcijas ietekme uz atorvastatīna koncentrāciju hepatocītos nav zināma. Ja no zāļu vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, tiek rekomendēta devas samazināšana un efektivitātes klīniskā novērošana (skatīt 1. tabulu).

[...]

1. tabula. Vienlaicīgi lietoto zāļu ietekme uz atorvastatīna farmakokinētiku

Vienlaicīgi lietotās zāles un dozēšana	Atorvastatīns		
	Deva (mg)	AUC ^{&} attiecība	Klīniskie ieteikumi [#]

[...]

<u>Glekaprevīrs 400 mg reizi dienā/pibrentasvīrs 120 mg reizi dienā, 7 dienas</u>	<u>10 mg reizi dienā 7 dienas</u>	<u>8,3</u>	<u>Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas satur glekaprevīru vai pibrentasvīru, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</u>
--	--	-------------------	---

[...]

<u>Elbasvīrs 50 mg reizi dienā/ grazoprevīrs 200 mg reizi dienā, 13 dienas</u>	<u>10 mg reizes deva</u>	<u>1,95</u>	<u>Lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas satur elbasvīru vai grazoprevīru, atorvastatīna dienas deva nedrīkst pārsniegt 20 mg.</u>
---	---------------------------------	--------------------	--

[...]

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Eliminācija

[...]

Atorvastatīns ir aknu transportvielu, organiskos anjonus transportējošā polipeptīda 1B1 (OATP1B1) un 1B3 (OATP1B3) transportvielas, substrāts. Atorvastatīna metabolīti ir OATP1B1 substrāti. Atorvastatīns ir identificēts arī kā vairāku zāļu rezistences proteīna 1 (MDR1) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrāts, kas var ierobežot atorvastatīna uzsūkšanos zarnās un izdalīšanos ar žulti.

Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms atorvastatīna lietošanas

Nelietojiet atorvastatīnu šādos gadījumos:

- **ja C hepatīta ārstēšanai Jūs lietojat glekaprevīra/pibrentasvīra kombināciju**

[...]

Citas zāles un atorvastatīns

- dažas zāles, ko lieto C hepatīta ārstēšanā, piemēram, telaprevīrs, **boceprevīrs un elbasvīra/grazoprevīra kombinācija**
- citas zāles, kas mijiedarbojas ar {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS}, tostarp ezetimībs (pazemina holesterīna līmeni), varfarīns (kavē asins sarecēšanu), perorālie kontraceptīvie līdzekļi, stiripentols (pretkrampju zāles epilepsijas ārstēšanai), cimetidīns (grēmu un kuņģa čūlu ārstēšanai), fenazons (pretsāpju zāles) **un** antacīdi (alumīniju un magniju saturošas zāles gremošanas traucējumu novēršanai) **un boceprevīrs (lieto tādu aknu slimību ārstēšanai kā C hepatīts)**

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2018. gada jūnija <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2018. gada 11. augusts
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2018. gada 10. oktobris