

## **Anness I**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)  
għat-Tqeghid fis-Suq**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal atorvastatin, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Abbażi tal-informazzjoni aġġornata minn studji ta' interazzjoni ta' atorvastatin bl-antivirali elbasvir/grazoprevir u glecaprevir/pibrentasvir, li wrew żidiet fil-livelli ta' atorvastatin fil-plażma b' dan l-ġhoti flimkien, il-PRAC ikkonkluda li huma meħtieġa kontraindikazzjonijiet u twissijiet rilevanti fir-rigward ta' dawn il-mediċini sabiex jiġi mminimizzat ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi relatati mad-doża bħal mijopatija. Il-Fuljett ta' Tagħrif qed jiġi aġġornat kif xieraq.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

### **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal atorvastatin is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom atorvastatin mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom atorvastatin huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant /d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

## **Anness II**

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

**Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Informazzjoni dwar il-Prodott (test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ingassat)**

## Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

### 4.2 Pozoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pozoloġija

[...]

#### Għoti flimkien ma' mediċini oħra

**F'pazjenti li jkunu qed jieħdu l-aġenti antivirali elbasvir/grazoprevir għall-epatite Ċ b'mod konkomitanti ma' atorvastatin, id-doża ta' atorvastatin m'għandhiex taqbeż 20 mg/jum (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).**

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Atorvastatin huwa kontraindikata f'pazjenti:

[...]

#### **- ikkurati bl-antivirali glecaprevir/pibrentasvir għall-epatite Ċ**

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ir-riskju għal rabdomijolizi jiżdied meta atorvastatin jingħata b'mod konkomitanti ma' ċerti prodotti mediċinali li jistgħu jzidu l-koncentrazzjoni fil-plażma ta' atorvastatin bħal inibituri qawwija ta' CYP3A4 jew proteini tat-trasport (eż. ciclosporine, telithromycin, clarithromycin, delavirdine, stiripentol, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole u inibituri ta' protease tal-HIV inkluż ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, **tipranavir/ritonavir**, eċċ). Ir-riskju ta' mijopatija jista' jiżdied ukoll bl-użu konkomitanti ta' gemfibrozil u derivati oħra tal-aċidu fibriku, **antivirali għall-kura tal-epatite Ċ (HCV)** (boceprevir, **telaprevir, elbasvir/grazoprevir**), erythromycin, niacin, **jew** ezetimibe, **telaprevir**, jew il-kombinazzjoni ta' **tipranavir/ritonavir**. Jekk ikun possibbli, għandhom jiġu kkunsidrati terapiji alternattivi (li ma jinteraġixxux) minflok dawn il-prodotti mediċinali.

[...]

### 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effett tal-prodotti mediċinali mogħtija flimkien fuq atorvastatin

**Atorvastatin jiġi metabolizzat miċ-ċitokromu P450 3A4 (CYP3A4) u huwa substrat tat-trasportaturi tal-fwied, polipeptid tat-trasport organiku anjoniku 1B1 (OATP1B1) u trasportatur 1B3 (OATP1B3). Il-metaboliti ta' atorvastatin huma substrati ta' OATP1B1. Atorvastatin huwa identifikat ukoll bħala substrat tal-proteina ta' reżistenza għal bosta mediċini 1 (MDR1) u proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP), li tista' tillimita l-assorbiment intestinali u t-tnehhija biljari ta' atorvastatin (ara sezzjoni 5.2). Atorvastatin jiġi metabolizzat miċ-ċitokromu P450 3A4 (CYP3A4) u huwa substrat għal proteini tat-trasport eż. it-trasportatur tal-assorbiment mill-fwied OATP1B1. L-għoti konkomitanti ta' prodotti mediċinali li huma inibituri ta' CYP3A4 jew proteini tat-trasport jista' jwassal għal żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' atorvastatin u zieda fir-riskju ta' mijopatija. Ir-riskju jista' jiżdied ukoll b'għoti konkomitanti ta' atorvastatin ma' prodotti mediċinali oħra li għandhom potenzjal li jinduċu mijopatija, bħal derivati ta' aċidu fibriku u ezetimibe (ara sezzjoni 4.3 u 4.4).**

### *Inibituri ta' CYP3A4*

Inibituri qawwija ta' CYP3A4 intwerew li jwasslu għal żidiet konsiderevoli fil-konċentrazzjonijiet ta' atorvastatin (ara Tabella 1 u informazzjoni speċifika hawn taht). L-ghoti flimkien ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż. ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdine, stiripentol, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, **xi antivirali li jintużaw fil-kura tal-HCV (eż. elbasvir/grazoprevir)**) u inibituri ta' protease tal-HIV inkluż ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, eċċ.) għandhom jiġu evitati jekk ikun possibbli. F'każijiet fejn l-ghoti flimkien ta' dawn il-prodotti mediċinali ma' atorvastatin ma jkunx jista' jiġi evitat, għandu jiġi kkunsidrat li titbaxxa d-doża tal-bidu u d-doži massimi ta' atorvastatin u huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku xieraq tal-pazjent (ara Tabella 1).

[...]

### *Inibituri tal-proteina tat-trasport*

Inibituri tal-proteini tat-trasport (eż. ciclosporin) jistgħu jżidu l-esponiment sistemiku ta' atorvastatin (ara Tabella 1). L-effett tal-inibizzjoni tat-trasportaturi tal-assorbiment mill-fwied fuq il-konċentrazzjonijiet ta' atorvastatin fl-epatoċiti mhuwieq magħruf. Jekk l-ghoti konkomitanti ma jkunx jista' jiġi evitat, huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża u monitoraġġ kliniku għall-effikazzja (ara Tabella 1).

[...]

Tabella 1: Effett tal-prodotti mediċinali mogħtija flimkien fuq il-farmakokinetika ta' atorvastatin

Prodotti mediċinali mogħtija flimkien u kors tad-dożaġġ	Atorvastatin		
	Doża (mg)	Proporzjon ta' AUC <sup>&amp;</sup>	Rakkomandazzjoni Klinika <sup>#</sup>

[...]

<b><u>Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 ijiem</u></b>	<b><u>10 mg OD għal 7 ijiem</u></b>	<b><u>8.3</u></b>	<b><u>L-ghoti flimkien ma' prodotti li fihom glecaprevir jew pibrentasvir huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</u></b>
--	---	-------------------	---

[...]

<b><u>Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13-il jum</u></b>	<b><u>10 mg SD</u></b>	<b><u>1.95</u></b>	<b><u>Id-doża ta' atorvastatin m'għandhiex taqbeż doża ta' kuljum ta' 20 mg waqt l-ghoti flimkien ma' prodotti li fihom elbasvir jew grazoprevir.</u></b>
---	------------------------	--------------------	---

[...]

### 5.2 Proprietajiet farmakokinetiċi

#### Eliminazzjoni

[...]

**Atorvastatin huwa substrat tat-trasportaturi tal-fwied, polipeptid tat-trasport organiku anjoniku 1B1 (OATP1B1) u trasportatur 1B3 (OATP1B3). Il-metaboliti ta' atorvastatin huma substrati ta' OATP1B1. Atorvastatin huwa identifikat ukoll bħala substrat tat-trasportaturi ta' effluss tal-proteina ta' rezistenza għal bosta mediċini 1 (MDR1) u proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP), li tista' tillimita l-assorbiment intestinali u t-tnehhija biljari ta' atorvastatin.**

## Fuljett ta' Taghrif

### 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu atorvastatin

Tihux Atorvastatin

- **Jekk tuża l-kombinazzjoni ta' glecaprevir/pibrentasvir fil-kura tal-epatite Ċ**

[...]

Mediċini oħra u atorvastatin

- Xi mediċini li jintużaw fil-kura tal-epatite Ċ eż. telaprevir, **boceprevir u l-kombinazzjoni ta' elbasvir/grazoprevir**
- Mediċini oħra magħrufa li jinteraġixxu ma' {Isem (ivvintat)} jinkludu ezetimibe (li jibaxxi l-kolesterol), warfarin (li jibaxxi l-koagulazzjoni tad-demem), kontraċettivi orali, stiripentol (antikonvulsant għall-epilessija), cimetidine (jintuża għal hruq ta' stonku u ulċeri peptiċi), phenazone (mediċina biex ittaffi l-uġiġħ), colchicine (jintuża biex jikkura l-gotta), **u** antaċidi (prodotti ta' indigestjoni li fihom aluminju jew manjeżju) ~~u boceprevir (jintuża biex jikkura mara tal-fwied bhal-epatite Ċ)~~

### **Anness III**

**Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni**

## Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Ġunju 2018
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	11 ta' Awwissu 2018
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq):	10 ta' Ottubru 2018