

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o Relatório de Avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a atorvastatina, as conclusões científicas são as seguintes:

Com base nas informações atualizadas dos estudos de interação entre a atorvastatina e os antivirais elbasvir/grazoprevir e glecaprevir/pibrentasvir que demonstraram aumentos nos níveis plasmáticos de atorvastatina com estas coadministrações, o PRAC concluiu serem necessárias contraindicações e precauções relevantes relacionadas com estes medicamentos de modo a minimizar o risco de reações adversas relacionadas com a dose, tais como miopatia. O Folheto Informativo foi atualizado em conformidade.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à atorvastatina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) atorvastatina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm atorvastatina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e os requerentes/titulares das Autorizações de Introdução no Mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

[...]

Tratamento concomitante com outros medicamentos

Nos doentes a tomar os agentes antivirais elbasvir/grazoprevir para a hepatite C concomitantemente com atorvastatina, a dose de atorvastatina não deverá exceder 20 mg/dia (ver secções 4.4 e 4.5).

4.3 Contraindicações

[Nome do medicamento] está contraindicado em doentes:

[...]

- tratados com os agentes antivirais glecaprevir/pibrentasvir para a hepatite C

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O risco de rabdomiólise está aumentado quando a atorvastatina é administrada concomitantemente com determinados medicamentos que podem aumentar a concentração plasmática de atorvastatina, como os inibidores potentes do CYP3A4 ou proteínas de transporte (por exemplo, a ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inibidores das proteases do VIH incluindo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, **tipranavir/ritonavir**, etc.). O risco de miopatia também poderá ser aumentado com o uso concomitante de gemfibrozil e outros derivados do ácido fibrílico, **antivirais para o tratamento da hepatite C (HCV)** (boceprevir, **telaprevir, elbasvir/grazoprevir**), eritromicina, niacina **ou** ezetimiba, ~~telaprevir ou a combinação tipranavir/ritonavir~~. Se possível, deverão ser consideradas outras terapêuticas (que não interajam) em alternativa a estes medicamentos.

[...]

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos da administração concomitante de outros medicamentos na atorvastatina

A atorvastatina é metabolizada pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e é um substrato dos transportadores hepáticos, do polipeptídeo de transporte do anião orgânico 1B1 (OATP1B1) e do transportador 1B3 (OATP1B3). Os metabolitos da atorvastatina são substratos do OATP1B1. A atorvastatina também é identificada como um substrato da proteína 1 multirresistente a medicamentos (MDR1) e da proteína resistente ao cancro da mama (BCRP), o que pode limitar a absorção intestinal e a eliminação biliar da atorvastatina (ver secção 5.2). A atorvastatina é metabolizada pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e é substrato para proteínas de transporte por exemplo, o transportador de captação hepático OATP1B1. A administração concomitante de medicamentos que sejam inibidores do CYP3A4 ou de proteínas de transporte pode originar um aumento da concentração plasmática de atorvastatina e aumentar o risco de miopatia. O risco também poderá estar aumentado quando há administração concomitante de atorvastatina com outros medicamentos que têm um potencial elevado para induzir a miopatia, como os derivados do ácido fibrílico e ezetimiba (ver ~~secções~~ **secções 4.3 e 4.4).**

Inibidores do CYP3A4

Foi demonstrado que os inibidores potentes do CYP3A4 conduzem a um aumento acentuado da concentração de atorvastatina (ver Tabela 1 e informação específica abaixo). A administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (por exemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, **alguns antivirais utilizados no tratamento da hepatite C (por exemplo, elbasvir/grazoprevir)** e inibidores das proteases do VIH incluindo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) se possível, deve ser evitada. Nos casos em que a administração concomitante de atorvastatina com estes medicamentos não pode ser evitada, devem ser consideradas doses iniciais e máximas mais baixas e recomenda-se uma adequada monitorização clínica destes doentes (ver Tabela 1).

[...]

Inibidores de proteínas de transporte

Os inibidores de proteínas de transporte (por exemplo ciclosporina) podem aumentar a exposição sistémica da atorvastatina (ver Tabela 1). O efeito da inibição dos transportadores de captação hepáticos nas concentrações da atorvastatina nos hepatócitos é desconhecido. Se a administração concomitante não puder ser evitada, para obter eficácia recomenda-se a redução da dose e monitorização clínica (ver Tabela 1).

[...]

Tabela 1: Efeito dos medicamentos administrados concomitantemente na farmacocinética da atorvastatina

Medicamentos administrados concomitantemente e regime posológico	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Rácio da AUC ^{&}	Recomendações clínicas [#]

[...]

<u>Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 dias</u>	<u>10 mg OD durante 7 dias</u>	<u>8,3</u>	<u>A administração concomitante de medicamentos que contêm glecaprevir ou pibrentasvir é contraindicada (ver secção 4.3).</u>
---	---	-------------------	--

[...]

<u>Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 dias</u>	<u>10 mg SD</u>	<u>1,95</u>	<u>A dose de atorvastatina não deve exceder uma dose diária de 20 mg durante a administração concomitante com medicamentos que contêm elbasvir ou grazoprevir.</u>
---	------------------------	--------------------	---

[...]

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Eliminação

[...]

A atorvastatina é um substrato dos transportadores hepáticos, do polipeptídeo de transporte do anião orgânico 1B1 (OATP1B1) e do transportador 1B3 (OATP1B3). Os metabolitos da atorvastatina são substratos do OATP1B1. A atorvastatina também é identificada como um substrato da proteína 1 multirresistente a medicamentos (MDR1) e da proteína resistente ao

cancro da mama (BCRP), o que pode limitar a absorção intestinal e a eliminação biliar da atorvastatina.

Folheto Informativo

2. O que precisa de saber antes de tomar atorvastatina

Não tome atorvastatina:

- **Se utilizar a associação de glecaprevir/pibrentasvir no tratamento da hepatite C**

[...]

Outros medicamentos e atorvastatina

- Alguns medicamentos utilizados no tratamento da hepatite C, por exemplo, telaprevir, **boceprevir e a associação de elbasvir/grazoprevir**
- Outros medicamentos conhecidos por interagirem com a {nome de (fantasia)} incluem ezetimiba (que diminui o colesterol), varfarina (que reduz a coagulação sanguínea), contraceptivos orais, estiripentol (um anticonvulsivante para a epilepsia), cimetidina (utilizada na azia e úlceras pépticas), fenitoína (um analgésico), colchicina (utilizada para tratar a gota) e antiácidos (substâncias para a indigestão que contêm alumínio ou magnésio) ~~e boceprevir (utilizado para tratar doenças do fígado como a hepatite C)~~

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de junho de 2018
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	11 de agosto de 2018
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	10 de outubro de 2018