

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru atorvastatină, concluziile științifice sunt următoarele:

Pe baza informațiilor actualizate din studiile de interacțiune a atorvastatinei cu antiviralele elbasvir/grazoprevir și glecaprevir/pibrentasvir, care au prezentat creșteri ale concentrațiilor plasmatică ale atorvastatinei cu aceste administrări concomitente, PRAC a concluzionat că sunt necesare contraindicații și atenționări relevante cu privire la aceste medicamente, cu scopul de a reduce la minimum riscul reacțiilor adverse dependente de doză, precum miopia. Prospectul este actualizat în mod corespunzător.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru atorvastatină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin atorvastatină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin atorvastatină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

[...]

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

La pacienții cărora li se administrează agenții antivirali elbasvir/grazoprevir împotriva hepatitei cu virus C concomitent cu atorvastatina, doza de atorvastatină nu trebuie să depășească 20 mg/zi (vezi pct. 4.4 și 4.5).

4.3 Contraindicații

Atorvastatina este contraindicată la pacienții:

[...]

- tratați cu antiviralele glecaprevir/pibrentasvir împotriva hepatitei cu virus C

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Riscul de rabdomioliză crește când atorvastatina este administrată concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică de atorvastatină, cum sunt inhibitori potenți ai CYP3A4 sau proteine de transport (de exemplu ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol și inhibitorii de protează HIV incluzând ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, **tipranavir/ritonavir**, etc.). De asemenea, riscul de miopatie poate crește prin administrarea concomitentă de gemfibrozil și alți derivați de acid fibric, **antivirale pentru tratamentul hepatitei cu virus C (VHC)** (boceprevir, **telaprevir**, **elbasvir/grazoprevir**), eritromicină, niacină, **sau** ezetimibă, ~~telaprevir sau administrarea concomitentă de tipranavir/ritonavir~~. Dacă este posibil, se va lua în considerare utilizarea terapiilor alternative (care nu interacționează) în locul acestor medicamente.

[...]

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra atorvastatinei

Atorvastatina este metabolizată prin intermediul citocromului P450 3A4 (CYP3A4) și este substrat al proteinelor hepatice de transport, polipeptidului de transport al anionilor organici 1B1 (OATP1B1) și transportorului 1B3 (OATP1B3). Metabolii atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. Atorvastatina este de asemenea identificată ca substrat al proteinei 1 asociată rezistenței plurimedimentoase (MDR1) și al proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP), care pot limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei (vezi pct. 5.2). Atorvastatina este metabolizată prin intermediul citocromului P450 3A4 (CYP3A4) și este substrat al proteinelor de transport, de exemplu transportorul de captare hepatică OATP1B1. Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori ai CYP3A4 sau ai proteinelor de transport poate determina creșterea concentrației plasmatice a atorvastatinei și un risc crescut de miopatie. De asemenea, acest risc poate fi crescut în cazul administrării concomitente de atorvastatină și alte medicamente care au un potențial de a induce miopatie, cum sunt derivați ai acidului fibric și ezetimibă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Inhibitori ai CYP3A4

S-a demonstrat că inhibitorii potenți ai CYP3A4 determină concentrații plasmatice crescute de atorvastatină (vezi Tabelul 1 și informații specifice mai jos). Dacă este posibil, trebuie evitată administrarea concomitentă de inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu, ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, **unele antivirale utilizate pentru tratamentul VHC (de exemplu elbasvir/grazoprevir)** și inhibitorii de protează HIV, incluzând ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). În cazul în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu atorvastatină nu poate fi evitată, trebuie luate în considerare utilizarea unor doze inițiale și doze maxime de atorvastatină mai mici și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți (vezi Tabelul 1).

[...]

Inhibitori ai ~~proteinelor~~ de transport

Inhibitorii proteinelor de transport (de exemplu ciclosporina) pot determina creșterea expunerii sistemice la atorvastatină (vezi Tabelul 1). Efectul inhibării transportorilor hepatocitari de captare asupra concentrației de atorvastatină în hepatocite este necunoscut. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă reducerea dozei și monitorizarea clinică cu privire la eficacitate (vezi Tabelul 1).

[...]

Tabelul 1: Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra farmacocineticii atorvastatinei

Medicamentul administrat concomitent și schema terapeutică	Atorvastatină		
	Doză (mg)	Raport de ASC ^d	Recomandări clinice [#]

[...]

<u>Glecaprevir 400 mg o dată pe zi/ Pibrentasvir 120 mg o dată pe zi, 7 zile</u>	<u>10 mg o dată pe zi timp de 7 zile</u>	<u>8,3</u>	<u>Este contraindicată administrarea concomitentă cu produse care conțin glecaprevir sau pibrentasvir (vezi pct. 4.3).</u>
---	---	-------------------	---

[...]

<u>Elbasvir 50 mg o dată pe zi/ Grazoprevir 200 mg o dată pe zi, 13 zile</u>	<u>10 mg doză unică</u>	<u>1,95</u>	<u>Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 20 mg în timpul administrării concomitente cu produse care conțin elbasvir sau grazoprevir.</u>
---	--------------------------------	--------------------	--

[...]

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Eliminare

[...]

Atorvastatina este substrat al transportorilor hepatici, polipeptidului de transport al anionilor organici 1B1 (OATP1B1) și transportorului 1B3 (OATP1B3). Metabolitii atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. Atorvastatina este de asemenea identificată ca substrat al transportorilor de eflux proteina 1 asociată rezistenței plurimedimentoase (MDR1) și proteina

de rezistență la cancerul mamar (BCRP), care pot limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei.

Prospect

2. Ce trebuie să știți înainte să luați atorvastatină

Nu luați Atorvastatină

- **Dacă utilizați combinația de glecaprevir/pibrentasvir pentru tratamentul hepatitei cu virus C**

[...]

Atorvastatina împreună cu alte medicamente

- Anumite medicamente utilizate pentru tratamentul hepatitei cu virus C, de exemplu telaprevir, **boceprevir și combinația de elbasvir/grazoprevir**
- Alte medicamente cunoscute a interacționa cu { numele (inventat) } incluzând ezetimibă (care reduce colesterolul), warfarină (care reduce coagularea sângelui), contraceptivele orale, stiripentol (un anticonvulsivant pentru tratamentul epilepsiei), cimetidină (utilizată pentru arsuri în capul pieptului și ulcere peptice), fenazonă (un calmant al durerii), colchicină (utilizată în tratamentul gutei) **și** antiacide (medicamente pentru indigestie, care conțin aluminiu sau magneziu)-**și** ~~boceprevir (utilizat pentru tratarea afecțiunilor hepatice, precum hepatita C)~~

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh iunie 2018
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	11 august 2018
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	10 octombrie 2018