

## **Príloha I**

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutí o registrácii**

## **Vedecké závery**

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSURs) pre atorvastatín sú vedecké závery nasledovné:

Na základe aktualizovaných informácií z interakčných štúdií atorvastatínu spolu s antivirotikami elbasvirom/grazoprevirom a glekaprevirom/pibrentasvirom, v ktorých sa preukázali zvýšené plazmatické hladiny atorvastatínu pri súbežnom podávaní s týmito liekmi, dospel PRAC k záveru, že na minimalizáciu rizika nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkovaním, ako napríklad myopatie, je nutné uviesť relevantné kontraindikácie a upozornenia týkajúce sa týchto liekov. V súlade s tým sa upravuje Písomná informácia pre používateľa.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

### **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia(i) o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre atorvastatín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) atorvastatín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce atorvastatín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

## **Príloha II**

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

## Súhrn charakteristických vlastností lieku

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

[...]

#### Súbežné podávanie s inými liekmi

**U pacientov užívajúcich antivirotiká proti hepatitíde typu C, elbasvir/grazoprevir, spolu s atorvastatínom, nemá dávka atorvastatínu presiahnuť 20 mg/deň (pozri časti 4.4 a 4.5).**

### 4.3 Kontraindikácie

Atorvastatín je kontraindikovaný u pacientov:

[...]

#### **- liečených antivirotikami proti hepatitíde typu C glekaprevirom/pibrentasvirom**

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko rabdomyolýzy sa zvyšuje, keď sa atorvastatín podáva súbežne s určitými liekmi, ktoré môžu zvyšovať plazmatickú koncentráciu atorvastatínu, ako sú napríklad silné inhibítory CYP3A4 alebo transportné proteíny (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol a inhibítory HIV proteázy vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, **tipranaviru/ritonaviru**, atď.). Riziko myopatie môže byť zvýšené aj pri súbežnom používaní gemfibrozilu a iných derivátov kyseliny fibrovej, **antivirotik na liečbu hepatitídy typu C (HCV)** (boceprevir, **telaprevir, elbasvir/grazoprevir**), erytromycínu, niacínu **alebo** ezetimibu, ~~telapreviru alebo kombinácie tipranavir/ritonavir~~. Ak je to možné, namiesto týchto liekov sa majú zvažovať alternatívne (neinteragujúce) terapie.

[...]

### 4.5 Liekové a iné interakcie

#### Vplyv súbežne podávaných liekov na atorvastatín

**Atorvastatín sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátom pečňových transportérov, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (organic anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) a transportéra 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatínu sú substráty OATP1B1. Atorvastatín sa identifikoval aj ako substrát pre proteín multiliekovej rezistencie 1 (multi-drug resistance protein 1, MDR1) a proteín rezistencie voči rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP), ktoré môžu limitovať absorpciu atorvastatínu z čreva a jeho žľový klírens (pozri časť 5.2). Atorvastatín je metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátom pre transportné proteíny, napr. hepatocytárny transportér vychytávania OATP1B1. Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi CYP3A4 alebo transportných proteínov, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám atorvastatínu a zvýšenému riziku myopatie. Toto riziko môže byť zvýšené aj pri súbežnom podávaní atorvastatínu s inými liekmi, ktoré môžu potenciálne indukovať myopatiu, ako sú deriváty kyseliny fibrovej a ezetimib (pozri časti 4.3 a 4.4).**

### Inhibítory CYP3A4

Ukázalo sa, že silné inhibítory CYP3A4 vedú k výrazne zvýšeným koncentráciám atorvastatínu (pozri Tabuľku 1 a nižšie uvedené špecifické informácie). Ak je to možné, je potrebné zabrániť súbežnému podávaniu silných inhibítorov CYP3A4 (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, **niektoré antivirotiká používané na liečbu HCV (napr. elbasvir/grazoprevir)** a inhibítorov HIV proteázy vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru atď.). V prípadoch, keď nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu týchto liekov s atorvastatínom, majú sa zväziť nižšie východiskové a maximálne dávky atorvastatínu a odporúča sa príslušné klinické monitorovanie pacienta (pozri Tabuľku 1).

[...]

### Inhibítory ~~transportných proteínov~~ transportérov

Inhibítory transportných proteínov (napr. cyklosporín) môžu zvýšiť systémovú expozíciu atorvastatínu (pozri tabuľku 1). Vplyv inhibície vychytávania transportérov hepatocytmi na koncentrácie atorvastatínu nie je známy. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa zníženie dávky a klinické monitorovanie účinnosti (pozri tabuľku 1).

[...]

Tabuľka 1: Vplyv súbežne podávaných liekov na farmakokinetiku atorvastatínu

Súbežne podávaný liek a dávkovací režim	Atorvastatín		
	Dávka (mg)	Pomer AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické odporúčanie <sup>#</sup>

[...]

<b><u>Glekaprevir 400 mg OD/Pibrentasvir 120 mg OD, 7 dní</u></b>	<b><u>10 mg OD, počas 7 dní</u></b>	<b><u>8,3</u></b>	<b><u>Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi glekaprevir alebo pibrentasvir je kontraindikované (pozri časť 4.3).</u></b>
---	-------------------------------------	-------------------	--

[...]

<b><u>Elbasvir 50 mg OD/Grazoprevir 200 mg OD, 13 dní</u></b>	<b><u>10 mg SD</u></b>	<b><u>1,95</u></b>	<b><u>Pri súbežnom podávaní s liekmi obsahujúcimi elbasvir alebo grazoprevir dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg.</u></b>
---	------------------------	--------------------	--

[...]

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Eliminácia

[...]

**Atorvastatín je substrátom pečňových transportérov, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (OATP1B1) a transportéra 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatínu sú substráty OATP1B1. Atorvastatín sa identifikoval aj ako substrát pre efluxné transportéry proteín multiliekovej rezistencie 1 (MDR1) a proteín rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP), ktoré môžu limitovať absorpciu atorvastatínu z čreva a jeho žľový klirens.**

## Písomná informácia pre používateľa

### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete atorvastatín

Neužívajte atorvastatín

- **Ak pri liečbe hepatitídy typu C používate kombináciu glekaprevir/pibrentasvir**

[...]

Iné lieky a atorvastatín

- Niektoré lieky používané na liečbu hepatitídy typu C, napr. telaprevir, **boceprevir a kombinácia elbasvir/grazoprevir**
- Iné lieky, o ktorých je známe, že sa vzájomne ovplyvňujú s {vymyslený názov} zahŕňajú ezetimib (ktorý znižuje cholesterol), warfarín (ktorý znižuje zrážanie krvi), perorálne antikoncepčné prostriedky, stiripentol (liek proti záchvatom na epilepsiu), cimetidín (používaný na pálenie záhy a peptické vredy), fenazón (liek proti bolesti), kolchicín (používaný na liečbu dny) **a** antacidá (lieky na tráviace ťažkosti, ktoré obsahujú hliník alebo horčík) ~~a boceprevir (používaný na liečbu ochorenia pečene, ako napríklad hepatitídy C)~~

### **Príloha III**

**Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska**

## Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v júni 2018
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	11. august 2018
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	10. október 2018