

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za atorvastatin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Na podlagi posodobljenih informacij iz študij medsebojnega delovanja med atorvastatinom in protivirusnimi zdravili elbasvirjem in grazoprevirjem oz. glekaprevirjem in pibrentasvirjem, ki so pokazale, da pri njihovem sočasnem dajanju pride do zvečanih ravni atorvastatina v plazmi, je odbor PRAC zaključil, da so v zvezi s temi zdravili potrebne ustrezne kontraindikacije in opozorila za zmanjšanje tveganja za z odmerkom povezane neželene učinke, kot je miopatija. Skladno s tem se posodobi navodilo za uporabo.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za atorvastatin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) atorvastatin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo atorvastatin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

[...]

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Pri bolnikih, ki sočasno z atorvastatinom jemljejo elbasvir in grazoprevir, protivirusni učinkovini za zdravljenje hepatitisa C, odmerek atorvastatina ne sme presegati 20 mg/dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Atorvastatin je kontraindiciran pri bolnikih:

[...]

- ki se zdravijo z glekaprevirjem/pibrentasvirjem, protivirusnim zdravilom za zdravljenje hepatitisa C

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za rabdomiolizo se zveča, kadar atorvastatin dajemo sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo atorvastatina v plazmi, kot so močni zaviralci CYP3A4 ali prenašalnih beljakovin (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol in zaviralci proteaze HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem, **tipranavirjem/ritonavirjem** itd.). Tveganje za miopatijo se lahko poveča tudi pri sočasni uporabi gemfibrozila in drugih fibratov, **protivirusnih zdravil za zdravljenje hepatitisa C (HCV)** (boceprevir, **telaprevir, elbasvir/grazoprevir**), eritromicina, niacina **ali** ezetimiba, ~~telaprevirja ali kombinacije tipranavirja in ritonavirja~~. Če je mogoče, je treba namesto o zdravljenju s temi zdravili razmisliti o drugih možnostih zdravljenja (pri katerih ne prihaja do medsebojnega delovanja).

[...]

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek sočasno uporabljenih zdravil na atorvastatin

Atorvastatin se presnavlja preko citokroma P450 3A4 (CYP3A4) in je substrat za jetrne prenašalce, organski anionski prenašalni polipeptid 1B1 (OATP1B1 – *organic anion-transporting polypeptide 1B1*) in 1B3 (OATP1B3). Presnovki atorvastatina so substrati za OATP1B1. Ugotovili so tudi, da je atorvastatin substrat za beljakovino odpornosti proti več zdravilom 1 (MDR1 – *multi-drug resistance protein 1*) in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP – *breast cancer resistance protein*), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolčem (poglavje 5.2). Atorvastatin se presnavlja preko citokroma P450 3A4 (CYP3A4) in je substrat za prenašalne beljakovine, npr. jetrni privzemni prenašalec OATP1B1. Sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci CYP3A4 ali prenašalnih beljakovin, lahko privede do povečane koncentracije atorvastatina v plazmi in povečanega tveganja za miopatijo. Tveganje se lahko poveča tudi pri sočasni uporabi atorvastatina in drugih zdravil, ki lahko sprožijo miopatijo, kot so fibrati in ezetimib (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Zaviralci CYP3A4

Dokazali so, da močni zaviralci CYP3A4 vodijo do opazno povečane koncentracije atorvastatina (glejte preglednico 1 in natančnejše informacije spodaj). Če je mogoče, se moramo izogibati sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, **nekatera protivirusna zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju HCV (npr. elbasvir/grazoprevir)**, in zaviralci proteaze HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem itd.). Kadar se sočasni uporabi teh zdravil z atorvastatinom ne moremo izogniti, moramo razmisliti o manjših začetnih in največjih odmerkih atorvastatina, priporočljivo pa je tudi ustrezno klinično spremljanje bolnika (glejte preglednico 1).

[...]

Zaviralci prenašalcev beljakovin

Zaviralci prenašalnih beljakovin (npr. ciklosporin) lahko povečajo sistemsko izpostavljenost atorvastatinu (glejte preglednico 1). Učinek zaviranja jetrnih privzemnih prenašalcev na koncentracijo atorvastatina v hepatocitih ni znan. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je priporočljivo zmanjšati odmerek in klinično spremljati učinkovitost (glejte preglednico 1).

[...]

Preglednica 1: Učinek sočasno uporabljanih zdravil na farmakokinetiko atorvastatina

Sočasno uporabljano zdravilo in režim odmerjanja	atorvastatin		
	odmerek (mg)	razmerje AUC ^{&}	klinično priporočilo [#]

[...]

<u>glekaprevir 400 mg OD/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 dni</u>	<u>10 mg OD 7 dni</u>	<u>8,3</u>	<u>Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo glekaprevir ali pibrentasvir je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</u>
--	----------------------------------	-------------------	--

[...]

<u>elbasvir 50 mg OD/ grazoprevir 200 mg OD, 13 dni</u>	<u>10 mg SD</u>	<u>1,95</u>	<u>Odmerek atorvastatina pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, ne sme presegati dnevnega odmerka 20 mg.</u>
--	------------------------	--------------------	---

[...]

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Izločanje

[...]

Atorvastatin je substrat za jetrne prenašalce, organski anionski prenašalni polipeptid 1B1 (OATP1B1) in 1B3 (OATP1B3). Presnovki atorvastatina so substrati za OATP1B1. Ugotovili so tudi, da je atorvastatin substrat za izločevalne prenašalce, in sicer beljakovino odpornosti proti več zdravilom 1 (MDR1) in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolčem.

Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli atorvastatin

Ne jemljite atorvastatina:

- **če uporabljate kombinacijo glekaprevirja/pibrentasvirja za zdravljenje hepatitisa C**

[...]

Druga zdravila in atorvastatin

- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje hepatitisa C, npr. telaprevir, **boceprevir ter kombinacija elbasvirja in grazoprevirja**
- druga zdravila, ki imajo znano medsebojno delovanje z zdravilom {{izmišljeno} ime}, vključujejo ezetimib (za zniževanje ravni holesterola), varfarin (za zmanjševanje strjevanja krvi), peroralne kontraceptive, stiripentol (antikonvulziv za zdravljenje epilepsije), cimetidin (za zdravljenje zgage in želodčnih razjed), fenazon (zdravilo proti bolečini), kolhicin (za zdravljenje putike) **in** antacide (zdravila za prebavne motnje, ki vsebujejo aluminij ali magnezij) ~~in boceprevir (za zdravljenje jetrnih bolezni, kot je hepatitis C)~~

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh junija 2018
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	11. avgust 2018
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	10. oktober 2018