

Приложение II

Научни заключения и основания за изменение на Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, представени от Европейската агенция по лекарствата

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за Lipitor и свързани с него имена (вж. Приложение I)

- **Въпроси за качеството**

Измененията на лекарствения продукт – аторвастатин калций, малки, кръгли, филмирани таблетки – са широко документирани и предложените изменения, свързани с хармонизирането, се смятат за приемливи от CHMP. Предложението за изменения на големите овални таблетки също се смята за приемливо.

- **Въпроси по отношение на ефикасността и безопасността**

Клинични данни

Точка 4.1 – Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

Предложенията на ПРУ по отношение на показанията за хиперхолестеролемия в по-голямата си част са подкрепени, с изключение на предложението за включване на текста, че: „Lipitor също така повишава нивата на HDL-холестерола и намалява отношенията LDL/HDL и общ холестерол/HDL.” Това не е прието от CHMP поради факта, че ниските HDL-нива не се считат за заместващ маркер за сърдечносъдово заболяване.

Следният текст е одобрен от CHMP:

„Хиперхолестеролемия

„{ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ} е показан като допълнение към диетата за понижаване на увеличени нива на общия холестерол (общ-Х), LDL-холестерола (LDL-Х), аполипопротеин В и триглицеридите при пациенти с първична хиперхолестеролемия, включително фамилна хиперхолестеролемия (хетерозиготен вариант) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (отговарящи на типове IIa и IIb от класификацията на Fredrickson), когато повлияването от диетата и други нефармакологични мерки е недостатъчно.

{ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ} е също така показан за понижаване на общия холестерол и LDL-холестерола при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, като допълнение към холестерол-понижаващото лечение (напр. LDL афереза) или ако такова лечение не е налично.

Превенция на сърдечносъдови заболявания

Предложените промени в КХП се основават на данни от англо-скандинавско изпитване за сърдечни резултати—липидопонижаващо рамо (ASCOT-LLA) и съвместно диабетно проучване за аторвастатин. Сходствата между двете клинични изпитвания, както и времето, по което са завършени проучванията, позволяват да се направи сборен преглед в подкрепа на показание за аторвастатин за превенция на сърдечносъдови заболявания.

Показанието, предложено от ПРУ за превенция на сърдечносъдови заболявания, е в съответствие с текста, приет от CHMP на 20-23 март 2006 г. (CHMP/76062/2006), по време на отнасянето по член 6, параграф 12.

Следният текст е одобрен от CHMP:

„Превенция на сърдечносъдови заболявания

Превенция на сърдечносъдови инциденти при пациенти, за които е изчислено, че имат висок риск за първи сърдечносъдов инцидент (вж. точка 5.1), като допълнение към коригирането на други рискови фактори.”

Точка 4.2 - Дозировка и начин на приложение

Не са направени промени в препоръките за дозиране при лечение на хиперхолестеролемия, свързани със започване на лечението и титриране на дозата в четириседмични интервали. За показанието за хиперхолестеролемия, ПРУ предлага да се премахне допълнителният текст в насоките. Тъй като насоките за липидопонижаващата терапия са обект на постоянни изменения, СНМР се съгласява, че не изглежда да има полза от поставянето на такива съвети в информативните текстове.

За показанието, свързано с превенция на сърдечносъдови заболявания, информацията за дозиране е взета от КХП от процедурата по взаимно признаване.

По отношение на времето за прием на лекарството и приема на храна, информацията е взета от КХП от процедурата по взаимно признаване, където се препоръчва всяка доза да се дава цялата на веднъж и по всяко време на деня със или без храна.

Следният текст е одобрен от СНМР:

„Дозировка

Пациентът трябва да се постави на стандартна диета за понижаване на холестерола, преди да приеме {ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ} и трябва да остане на тази диета по време на лечението с {ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ}.

Дозата трябва да бъде индивидуализирана според началните нива на LDL-холестерола, целта на терапията и повлияването на пациента.

Обикновено началната доза е 10 mg веднъж дневно. Промени в дозата трябва да се правят на интервали от 4 седмици или повече. Максималната доза е 80 mg веднъж дневно.

Първична хиперхолестеролемия и комбинирана (смесена) хиперлипидемия

Повечето от пациентите се контролират добре с {ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ} 10 mg веднъж дневно. В рамките на 2 седмици има видимо терапевтично повлияване и обикновено в рамките на 4 седмици се постига максимално повлияване. Повлияването се запазва по време на хроничното лечение.

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Пациентите трябва да започват лечение с {ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ} 10 mg дневно. Дозите трябва да се индивидуализират и коригират на всеки 4 седмици до 40 mg дневно. След това, може или да се повиши дозата до максимум 80 mg дневно или да се комбинира секвестрант на жлъчните киселини с 40 mg аторвастатин веднъж дневно.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Налични са само ограничени данни (вж. точка 5.1).

Дозата на аторвастатин при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е 10 до 80 mg дневно (вж. точка 5.1). Аторвастатин трябва да се прилага като допълнение към друго липидопонижаващо лечение (напр. LDL афереза) при тези пациенти или когато това лечение не е налично.

Превенция на сърдечносъдови заболявания

В изпитвания за първична профилактика дозата е 10 mg/ден. Може да са необходими по-високи дози за достигане на нива на (LDL-) холестерола в съответствие с настоящите насоки.....

Начин на приложение

{ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ} е за перорално приложение. Всяка дневна доза аторвастатин се дава цялата наведнъж и може да бъде приемана по всяко време на деня със или без храна."

Специални групи пациенти:

- Информацията, получена от проучване за палиативна употреба при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа, е преместена в точка 5.1, както е предложено от СНМР.
- Преглед на данните на ПРУ от клинични изпитвания не показва проблеми, свързани с безопасността на мускулите при пациенти с нарушена бъбречна функция и преглед на медицинската литература предполага, че статините могат да бъдат използвани безопасно при пациенти с хронично бъбречно заболяване. ПРУ смята за важно лекарите да бъдат запознати с възможно повишения риск при тази популация и да следят тези пациенти за ефекти върху скелетната мускулатура, добавено е отнасяне до точка 4.4, което е свързано с предупредителна информация за анамнеза за бъбречни нарушения като потенциален рисков фактор за развитие на рабдомиолиза и препоръчва по-строго наблюдение за симптоми от страна на мускулите.
- ПРУ е изпълнил искането на СНМР да включи в точка 4.2 препоръка за повишено внимание при пациенти с чернодробни нарушения, с отнасяне до точки 4.4 и 5.2 от хармонизираната КХП.
- Понастоящем в държавите-членки съществува педиатрична информация и тя е хармонизирана и включена.

Следният текст е одобрен от СНМР:

„Бъбречно нарушение

Не се налага коригиране на дозата (вж. точка 4.4).

Чернодробно нарушение

{ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ} трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробно нарушение (вж. точки 4.4 и 5.2). {ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ} е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Приложение при пациенти в напреднала възраст

Ефикасността и безопасността при пациенти на възраст над 70 години при използване на препоръчителните дози са сходни с тези, наблюдавани в общата популация.

Педиатрична употреба

Педиатричната употреба трябва да се извършва само от специалисти.

Опитът с педиатрични пациенти е ограничен до малък брой пациенти (на възраст 4-17години) с тежки дислипидемии, като хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа. Препоръчителната начална доза в тази популация е 10 mg аторвастатин дневно. Дозата може да бъде увеличена до 80 mg дневно, според повлияването и толерантността. Данните за безопасността при тази популация не са оценени.'

Информация по отношение на комбинирано лечение с други лекарствени средства е включена в точка 4.5.

Точка 4.3 - Противопоказания

Миопатията не е включена в списъка с противопоказания, т. к. нито едно противопоказание за миопатия не е прието за предишни процедури по член 30 за правастатин, симвастатин и флувастатин. СНМР се съгласява с предложението на ПРУ.

Включено е противопоказание за пациенти по време на бременност, кърмене и при жени в детеродна възраст, които не използват подходящи контрацептивни методи.

В тази точка не са включени противопоказания по отношение на лекарствени взаимодействия, т.к. те са засегнати в точка 4.5.

Следният текст е одобрен от СНМР:

{ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ} е противопоказан при пациенти:

- със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества на този лекарствен продукт

- с активно чернодробно заболяване или необясними постоянни покачвания на серумните трансаминази, превишаващи 3 пъти горната граница на нормата

- по време на бременност, кърмене и при жени в детородна възраст, които не използват подходящи контрацептивни методи (вж. точка 4.6)."

Точка 4.4 - Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Този списък от клинично значими инхибитори на СYP3A4 или транспортерни инхибитори е по-общ, като включва инхибитори, за които няма налични данни за взаимодействие, но може да се предположи значително взаимодействие, т.к. може да се очаква повишен риск за всички мощни инхибитори на СYP3A4 или OATP1B1. Препоръчват се по-ниски начални дози на аторвастатин за мощни инхибитори на СYP3A4 и по-ниски максимални дози на аторвастатин както за мощни, така и за средни по сила инхибитори на СYP3A4, както се изисква от CHMP. Временното прекъсване на приема на аторвастатин по време на лечение с фузидиева киселина е включено в съответствие с изменение Тип II на Програмата за взаимно признаване (DE/H/0109/001- 004/II/094). Премахването е отнасянето до нефазодон като съвместно лечение, както е поискано от CHMP.

Точка 4.5 – Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В текста е запазена въвеждаща информация за фармакокинетични взаимодействия, като е включена информацията за взаимодействия, както и за съответните клинични препоръки като гранични стойности за препоръки за специални дозировки или други препоръки. Четирите интервала за гранични стойности, предложени от ПРУ вземат предвид пропорционалното на дозата повишение на AUC експозицията в дозовия интервал 10-80 mg аторвастатин и наличните дозировки (10, 20, 40 и 80 mg) на таблетките аторвастатин. ПРУ е предоставил задоволително оправдание на предложените препоръки за дозиране на аторвастатин, свързано със специфичната крива на повишение на експозицията на аторвастатин по време на съвместно приложение с взаимодействащи лекарства. Препоръчват се по-ниски начални дози на аторвастатин за мощни инхибитори на СYP3A4 и по-ниски максимални дози на аторвастатин както за мощни, така и за средни по сила инхибитори на СYP3A4, както се изисква от CHMP.

Информацията в точка 4.5 (текст и таблици) е била пренаредена така, че лекарствените взаимодействия да не са групирани нито във „Влияние на съвместно приложените лекарства върху аторвастатин“ или „Влияние на аторвастатин върху съвместно приложените лекарства“. Както се изисква от CHMP, ПРУ е включил информация за механизма и екстраполациите.

Точка 4.6 – Бременност и кърмене

ПРУ предлага включването на противопоказание при пациенти по време на бременност, кърмене и при жени в детородна възраст, които не използват подходящи контрацептивни методи с отнасяне до точка 4.3 от КХП. Включена е информацията, че са получени редки доклади за вродени аномалии след излагане на инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Няма доказателства в подкрепа на специфичен период от време, в който да се прекъсне приема на аторвастатин преди зачеване. Поради това, ПРУ не е включил този текст в предложената хармонизирана КХП.

Точка 4.7 - Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

На повечето от пазарите понастоящем е налице предложеният хармонизиран текст, който е в съответствие с насоките за КХП от септември 2009 г. Хармонизираният текст е идентичен с понастоящем приетата КХП от Програмата за взаимно признаване.

Точка 4.8 – Нежелани лекарствени реакции

ПРУ провежда преглед на сборните данни от 17 завършени плацебо-контролирани клинични изпитвания в базата данни за клинични проучвания на аторвастатин към 24 юни 2008 г., когато е започнат прегледът. Сборните данни включват общо 16 066 пациенти, лекувани средно за 53 седмици. Прекъсване поради нежелани реакции има при 5,2% от пациентите на аторвастатин, в сравнение с 4,0% от пациентите на плацебо. Данните са прегледани за всички дози, комбинирано (10-80mg) спрямо плацебо и нежеланите реакции са групирани по категории на органи и системи. Нежеланите реакции в базата данни са нанесени съгласно условията на MedDRA речника. Този преглед идентифицира някои нови нежелани реакции, които са добавени към CDS на аторвастатин и съответно към КХП, както и някои изменения в честотите на съществуващите нежелани реакции.

ПРУ се съгласява да премести тези нежелани лекарствени реакции в техния основен MedDRA SOC, както е изискано от CHMP. CHMP приема промени в текста на определени изрази, както и основания за запазване на други.

След одобряване на текста за класа статини от PhVWP през ноември 2009 г., одобреният текст е включен. Тъй като „безсъние“ и „кошмари“ вече са включени в КХП, а „загуба на паметта“ се открива като „амнезия“, ПРУ счита, че не са необходими допълнителни изрази, за да изпълни текста за PhVWP класа статини, и предложението е прието от СНМР. Оставащите нежелани реакции, споменати в текста за PhVWP класа статини, също са включени.

Точка 4.9 - Предозиране

ПРУ използва текст от КХП от ПВП за предложения текст в хармонизираната КХП, като текстът за предозиране в КХП на държавите-членки е по същество идентичен с настоящия текст на КХП от ПВП.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Точка 5.1 – Фармакодинамични свойства

Включени са резултата на клинични проучвания изследващи влиянието на аторвастатин върху атеросклероза (проучване REVERSAL), остър коронарен синдром (изпитване MIRACL), превенцията на сърдечносъдово заболяване (изпитвания ASCOT-LLA и CARDS), рецидивиращ инсулт (проучване SPARCL). Информацията от проучване за палиативна употреба при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия също е включена в тази точка. Информацията от педиатрични проучвания не е включена в тази процедура, тъй като педиатрично сезиране по член 29 е без значение за това сезиране за хармонизиране по член 30. Процедурите са независими и никакви данни няма да бъдат внесени в нито една от двете процедури.

Точка 5.2 – Фармакокинетични свойства

ПРУ е използвал текста от ПВП в хармонизираната КХП, като е включен предложеният текст за специални групи пациенти, като пациенти в напреднала възраст, деца, полови различия, пациенти с бъбречна и чернодробна недостатъчност и SLOC1B1 полиморфизъм (и влиянието му върху експозицията на аторвастатин). Не са налични фармакокинетични данни за педиатричната популация.

Точка 5.3 – Предклинични данни за безопасност

Има доказателства от проучвания при животни, че инхибиторите на HMG-CoA редуктазата могат да повлияят развитието на ембриона или плода. В съответствие с насоките за КХП от септември 2009 г., са включени кратки и качествени заявления, които покриват неклиничните показатели за безопасност за аторвастатин.

Основания за изменение на Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката

Измененията на лекарствения продукт – аторвастатин калций, малки, кръгли, филмирани таблетки – са широко документирани и предложените изменения, свързани с хармонизирането, се смятат за приемливи от СНМР.

Основните области на дисхармония, които са засегнати от ПРУ, са свързани с показанието, дозировката, специални предупреждения и предпазни мерки за употреба, взаимодействие с други лекарствени продукти, бременност и кърмене, нежелани лекарствени реакции, фармакодинамични характеристики, фармакокинетични характеристики и предклинични данни за безопасност. ПРУ подава подкрепящи данни и аргументи, свързани с тези основни области, които са оценени и сметнати за приемливи от СНМР. Получените хармонизирани КХП, означенията върху опаковката и листовката са приети от СНМР.

Като се има предвид, че

- обхватът на процедурата по отнасянето е хармонизиране на Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката
- Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени от притежателите на разрешението за употреба, са оценени въз основа на представената документация и научното обсъждане в рамките на Комитета

СНМР препоръчва изменението на разрешенията за употреба, за които Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са посочени в Приложение III за Lipitor и свързани с него имена (вж. Приложение I).