

## **Παράρτημα ΙΙ**

***Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων***

## Επιστημονικά πορίσματα

### Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Lipitor και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα Ι)

- **Ζητήματα ποιότητας**

Οι τροποποιήσεις του φαρμακευτικού προϊόντος - μικρά, στρόγγυλα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ασβεστούχου ατορβαστατίνης - είναι επαρκώς τεκμηριωμένες και οι προτεινόμενες αλλαγές σχετικά με την εναρμόνιση κρίνονται αποδεκτές από τη CHMP. Η πρόταση για αλλαγές σχετικά με τα μεγάλα ωοειδή δισκία κρίνεται και αυτή αποδεκτή.

- **Ζητήματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας**

#### Κλινικές πληροφορίες

#### **Παράγραφος 4.1 – Θεραπευτικές ενδείξεις**

##### **Υπερχοληστερολαιμία**

Η πρόταση του ΚΑΚ σχετικά με τις ενδείξεις υπερχοληστερολαιμίας είναι σε γενικές γραμμές τεκμηριωμένη, εκτός από την πρότασή του για συμπερίληψη της ακόλουθης διατύπωσης: «*Το Lipitor αυξάνει επίσης την HDL-χοληστερόλη και μειώνει την αναλογία LDL/HDL και συνολικής χοληστερόλης/HDL*». Η διατύπωση αυτή δεν εγκρίθηκε από τη CHMP διότι η ύπαρξη χαμηλών επιπέδων HDL δεν είναι αποδεκτή ως υποκατάστατος δείκτης στην περίπτωση καρδιαγγειακής νόσου.

Η CHMP συμφωνεί με την ακόλουθη διατύπωση:

##### «Υπερχοληστερολαιμία

*«Το {PRODUCT NAME} ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία παράλληλα με δίαιτα για τη μείωση της αυξημένης συνολικής χοληστερόλης (συνολική-C), της LDL-χοληστερόλης (LDL-C), της απολιποπρωτεΐνης Β και των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με πρωτογενή υπερχοληστερολαιμία, περιλαμβανομένης της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας (ετερόζυγη) ή της συνδυασμένης (μεικτής) υπερλιπιδαιμίας (που αντιστοιχεί στους τύπους IIa και IIb της ταξινόμησης του Fredrickson), στις περιπτώσεις που η απόκριση στη δίαιτα και σε άλλα μη φαρμακευτικά μέτρα δεν είναι επαρκής.*

*Το {PRODUCT NAME} ενδείκνυται επίσης για τη μείωση της συνολικής -C και LDL-C σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία ως συμπληρωματική θεραπεία σε άλλες θεραπείες μείωσης των λιπιδίων (π.χ. LDL-αφαίρεση) ή σε περίπτωση που τέτοιου είδους θεραπείες δεν είναι διαθέσιμες».*

##### **Πρόληψη καρδιαγγειακών νόσων**

Οι προτεινόμενες αλλαγές στην ΠΧΠ βασίζονται σε δεδομένα από την Αγγλοσκανδιναβική Δοκιμή Καρδιακών Αποτελεσμάτων – Σκέλος Μείωσης Λιπιδίων (ASCOT-LLA) και τη Συλλογική Μελέτη της Ατορβαστατίνης στο Διαβήτη (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)). Οι ομοιότητες μεταξύ των δύο κλινικών δοκιμών καθώς και ο χρόνος ολοκλήρωσης των μελετών επέτρεψαν την κοινή εξέτασή τους προς στήριξη της ένδειξης της ατορβαστατίνης για την πρόληψη καρδιαγγειακών νόσων.

Η ένδειξη που προτάθηκε από τον ΚΑΚ για την πρόληψη καρδιαγγειακών νόσων συνάδει με τη διατύπωση με την οποία συμφώνησε η CHMP στις 20-23 Μαρτίου 2006 (CHMP/76062/2006) στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής δυνάμει του άρθρου 6 παράγραφος 12.

Η CHMP συμφωνεί με την ακόλουθη διατύπωση:

##### «Πρόληψη καρδιαγγειακών νόσων

*Πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς που εκτιμάται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος για πρώτη φορά (βλ. παράγραφο 5.1), ως συμπληρωματική θεραπεία για τη διόρθωση άλλων παραγόντων κινδύνου».*

#### **Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Για τη θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας δεν υπάρχουν διαφορές στις συστάσεις δοσολογίας ως προς το σχήμα έναρξης και την τιτλοποίηση της δόσης ανά διαστήματα 4 εβδομάδων. Σε ό,τι αφορά την ένδειξη υπερχοληστερολαιμίας, ο ΚΑΚ προτείνει τη διαγραφή του πρόσθετου κειμένου περί κατευθυντήριων γραμμών. Καθώς οι υπάρχουσες κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη θεραπεία μείωσης των λιπιδίων υπόκεινται σε διαρκείς αλλαγές, η CHMP συμφώνησε ότι δεν φαίνεται να είναι χρήσιμη η αναφορά των εν λόγω συμβουλών στα πληροφοριακά κείμενα.

Σε ό,τι αφορά την ένδειξη για την πρόληψη καρδιαγγειακών νόσων, οι πληροφορίες δοσολογίας προέρχονται από την ΠΧΠ που καταρτίστηκε στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης.

Αναφορικά με τον χρόνο λήψης της φαρμακευτικής αγωγής και των γευμάτων, οι πληροφορίες προέρχονται από την ΠΧΠ που καταρτίστηκε στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, σύμφωνα με την οποία συνιστάται κάθε ημερήσια δόση να χορηγείται μία φορά την ημέρα, οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τροφή.

Η CHMP συμφωνεί με την ακόλουθη διατύπωση:

##### «Δοσολογία

*Πριν από τη χορήγηση {PRODUCT NAME} ο ασθενής πρέπει να ακολουθεί συνήθη δίαιτα μείωσης της χοληστερόλης, την οποία πρέπει να συνεχίσει και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με {PRODUCT NAME}.*

*Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται στον εκάστοτε ασθενή ανάλογα με τις αρχικές τιμές της LDL-C, τον υπό επίτευξη θεραπευτικό στόχο και την απόκριση του ασθενή.*

*Η συνήθης δόση έναρξης είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Η προσαρμογή της δόσης πρέπει να πραγματοποιείται ανά διαστήματα 4 εβδομάδων ή και μεγαλύτερα. Η μέγιστη δόση είναι 80 mg μία φορά την ημέρα.*

##### Πρωτογενής υπερχοληστερολαιμία και συνδυασμένη (μεικτή) υπερλιπιδαιμία

*Στην πλειονότητα των ασθενών, ο έλεγχος της νόσου επιτυγχάνεται με τη χορήγηση 10 mg {PRODUCT NAME} μία φορά την ημέρα. Η θεραπευτική απόκριση είναι εμφανής εντός 2 εβδομάδων και η μέγιστη θεραπευτική απόκριση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 4 εβδομάδων. Η απόκριση διατηρείται κατά τη διάρκεια χρόνιας θεραπείας.*

##### Ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

*Η θεραπεία πρέπει να ξεκινάει με τη χορήγηση 10 mg {PRODUCT NAME} την ημέρα. Οι δόσεις πρέπει να εξατομικεύονται για κάθε ασθενή και να προσαρμόζονται κάθε 4 εβδομάδες σε 40 mg την ημέρα. Στη συνέχεια, είτε η δόση μπορεί να αυξάνεται σε 80 mg την ημέρα το μέγιστο, είτε να συνδυάζονται 40 mg ατορβαστατίνης με δεσμευτικούς παράγοντες των χολικών οξέων μία φορά την ημέρα.*

##### Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

*Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1).*

*Η δόση ατορβαστατίνης σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι 10 έως 80 mg την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.1). Στους εν λόγω ασθενείς η ατορβαστατίνη πρέπει να χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία σε άλλες θεραπείες μείωσης των λιπιδίων (π.χ. LDL-αφαίρεση) ή σε περίπτωση που τέτοιου είδους θεραπείες δεν είναι διαθέσιμες.*

### Πρόληψη καρδιαγγειακών νόσων

Στις δοκιμές πρωτογενούς πρόληψης η δόση ήταν 10 mg/ημέρα. Για την επίτευξη επιπέδων χοληστερόλης (LDL-), επί τη βάση των υφιστάμενων κατευθυντήριων γραμμών ενδέχεται να απαιτούνται υψηλότερες δόσεις.

### Τρόπος χορήγησης

Το {PRODUCT NAME} προορίζεται για χορήγηση από το στόμα. Κάθε ημερήσια δόση ατορβαστατίνης χορηγείται μία φορά την ημέρα, οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τροφή.»

Σε ό,τι αφορά τους ειδικούς πληθυσμούς:

- Οι πληροφορίες που προέρχονται από τη μελέτη παρηγορητικής χρήσης σε πληθυσμό ασθενών με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία μεταφέρθηκαν στην παράγραφο 5.1, σύμφωνα με την πρόταση της CHMP.

- Τα αποτελέσματα της εξέτασης των δεδομένων της κλινικής δοκιμής του ΚΑΚ δεν προκάλεσαν έντονες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια του πληθυσμού με νεφρική ανεπάρκεια και η εξέταση της ιατρικής βιβλιογραφίας υποδεικνύει ότι οι στατίνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Ο ΚΑΚ θεώρησε σημαντικό να ενημερωθούν οι γιατροί σχετικά με τον δυνητικό αυξημένο κίνδυνο για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών και, παράλληλα, οι εν λόγω ασθενείς να παρακολουθούνται για τυχόν επιδράσεις στους σκελετικούς μυς. Στην παράγραφο 4.4 προστέθηκε παραπομπή που αφορά την προληπτική ενημέρωση σχετικά με το ιστορικό νεφρικής ανεπάρκειας του ασθενή, ως δυνητικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ραβδομυόλυσης, καθώς και σύσταση για στενότερη παρακολούθηση για τυχόν μυϊκά συμπτώματα.

- Ο ΚΑΚ ανταποκρίθηκε στο αίτημα της CHMP να συμπεριλάβει τη σύσταση περί ιδιαίτερης προσοχής σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια στην παράγραφο 4.2, με παραπομπές στις παραγράφους 4.4 και 5.2 της εναρμονισμένης ΠΧΠ.

- Οι επί του παρόντος διαθέσιμες πληροφορίες στα κράτη μέλη για τους παιδιατρικούς ασθενείς εναρμονίστηκαν και συμπεριλήφθηκαν.

Η CHMP συμφωνεί με την ακόλουθη διατύπωση:

#### «Νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Ηπατική ανεπάρκεια

Το {PRODUCT NAME} πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2). Το {PRODUCT NAME} αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργή ηπατική νόσο (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Χρήση σε ηλικιωμένους

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σε ασθενείς ηλικίας άνω των 70 ετών με τη χρήση των συνιστώμενων δόσεων είναι παρόμοια με αυτήν που παρατηρείται στον γενικό πληθυσμό.

#### Χρήση σε παιδιά

Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται σε παιδιά μόνο από εξειδικευμένο προσωπικό.

Η εμπειρία από τη χρήση σε παιδιά περιορίζεται σε μικρό αριθμό ασθενών (ηλικίας 4-17 ετών) με σοβαρές μορφές δυσλιπιδαιμίας όπως η ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία. Η συνιστώμενη δόση έναρξης σε αυτόν τον πληθυσμό είναι 10 mg ατορβαστατίνης την ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε

80 mg ημέρα, ανάλογα με την απόκριση και την ανεκτικότητα. Τα δεδομένα αναπτυξιακής ασφάλειας στον εν λόγω πληθυσμό δεν έχουν αξιολογηθεί».

Οι πληροφορίες σχετικά με τη συντρέχουσα θεραπεία με άλλες φαρμακευτικές αγωγές περιλαμβάνονται στην παράγραφο 4.5.

#### **Παράγραφος 4.3 - Αντενδείξεις**

Η μυοπάθεια δεν περιλαμβάνεται στον κατάλογο των αντενδείξεων καθώς καμία αντένδειξη σχετικά με την μυοπάθεια δεν συμφωνήθηκε στο πλαίσιο των προηγούμενων διαδικασιών δυνάμει του άρθρου 30 για την πραβαστατίνη, τη σιμβαστατίνη και τη φλουβαστατίνη. Η CHMP συμφώνησε με την πρόταση του ΚΑΚ.

Συμπεριλήφθηκε αντένδειξη σε ασθενείς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, κατά την περίοδο του θηλασμού, καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν λαμβάνουν επαρκή μέτρα αντισύλληψης.

Οι αντενδείξεις που αφορούν τις αλληλεπιδράσεις του φαρμάκου δεν συμπεριλήφθηκαν στην παράγραφο αυτή, καθώς αναφέρονται στην παράγραφο 4.5.

Η CHMP συμφωνεί με την ακόλουθη διατύπωση:

«Το {PRODUCT NAME} αντενδείκνυται σε ασθενείς:

- με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα του φαρμακευτικού προϊόντος

- με ενεργή ηπατική νόσο ή με άγνωστης αιτιολογίας σταθερά αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών στον ορό που υπερβαίνουν το ανώτερο φυσιολογικό όριο κατά 3 φορές

- κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, κατά την περίοδο του θηλασμού, καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν λαμβάνουν επαρκή μέτρα αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.6)».

#### **Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Ο κατάλογος με τους κλινικά συναφείς αναστολείς CYP3A4 ή τους αναστολείς μεταφορέων εμπλουτίστηκε, καθώς συμπεριλήφθηκαν σε αυτόν αναστολείς για τους οποίους δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα αλληλεπίδρασης αλλά για τους οποίους μπορεί να υποτεθεί ότι υπάρχει σημαντική αλληλεπίδραση δεδομένου ότι για όλους τους δραστικούς αναστολείς CYP3A4 ή OATP1B1 ενυπάρχει αυξημένος κίνδυνος. Σύμφωνα με τις απαιτήσεις της CHMP, για τους δραστικούς αναστολείς CYP3A4 συνιστώνται χαμηλότερες δόσεις έναρξης ατορβαστατίνης, ενώ τόσο για τους δραστικούς όσο και για τους μέτριους αναστολείς του CYP3A4 συνιστώνται χαμηλότερες μέγιστες δόσεις ατορβαστατίνης. Η προσωρινή αναστολή της ατορβαστατίνης κατά τη διάρκεια θεραπείας με φουσιδικό οξύ έχει συμπεριληφθεί σύμφωνα με την τροποποίηση τύπου II στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης (DE/H/0109/001- 004/II/094). Σύμφωνα με το αίτημα της CHMP, διαγράφηκε η αναφορά της νεφαζοδόνης ως συντρέχουσας θεραπείας.

#### **Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Σε ό,τι αφορά τις φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις, στο κείμενο διατηρήθηκαν οι εισαγωγικές πληροφορίες και οι πληροφορίες αλληλεπίδρασης, με τις αντίστοιχες κλινικές συστάσεις για τις μέγιστες τιμές των ειδικών δοσολογικών σχημάτων ή άλλες συστάσεις. Οι τέσσερις διαφορετικές μέγιστες τιμές που προτάθηκαν από τον ΚΑΚ συνυπολογίζουν τη δόσοεξαρτώμενη αύξηση της έκθεσης στην AUC με τη χορήγηση δόσεων από 10 έως 80 mg ατορβαστατίνης, καθώς και τις διαθέσιμες περιεκτικότητες (10, 20, 40 και 80 mg) των δισκίων ατορβαστατίνης. Ο ΚΑΚ τεκμηρίωσε επαρκώς τις προτεινόμενες συστάσεις δοσολογίας της ατορβαστατίνης ανάλογα με την εκάστοτε συγκεκριμένη έκθεση στην ατορβαστατίνη κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης αλληλεπιδρώντων φαρμάκων. Σύμφωνα με τις απαιτήσεις της CHMP, για τους δραστικούς αναστολείς CYP3A4 συνιστώνται χαμηλότερες δόσεις έναρξης ατορβαστατίνης, ενώ για τους δραστικούς και τους μέτριους αναστολείς του CYP3A4 συνιστώνται χαμηλότερες μέγιστες δόσεις ατορβαστατίνης.

Οι πληροφορίες στην παράγραφο 4.5 (κείμενο και πίνακες) έχουν επαναδιατυπωθεί κατά τέτοιον τρόπο ώστε οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων να κατηγοριοποιούνται πλέον είτε ως «Επίδραση των συγχορηγούμενων φαρμάκων στην ατορβαστατίνη» είτε ως «Επίδραση της ατορβαστατίνης στα συγχορηγούμενα φάρμακα». Ο ΚΑΚ, σύμφωνα με την απαίτηση της CHMP, συμπεριέλαβε πληροφορίες σχετικά με τον μηχανισμό δράσης και τις παρεκβολές των τιμών.

#### **Παράγραφος 4.6 – Εγκυμοσύνη και γαλουχία**

Ο ΚΑΚ προτείνει τη συμπερίληψη αντενδείξεων σε ασθενείς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, της περιόδου θηλασμού, καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν λαμβάνουν επαρκή μέτρα αντισύλληψης, με παραπομπή στην παράγραφο 4.3 της ΠΧΠ. Συμπεριλήφθηκαν επίσης πληροφορίες σχετικά με σπάνιες αναφορές συγγενών ανωμαλιών μετά από έκθεση σε αναστολείς της HMG-CoA ρεδοκτάσης. Δεν υπάρχουν αποδείξεις προς στήριξη συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος πριν από τη σύλληψη κατά το οποίο πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία με ατορβαστατίνη. Συνεπώς, ο ΚΑΚ δεν συμπεριέλαβε τη συγκεκριμένη διατύπωση στην προτεινόμενη εναρμονισμένη ΠΧΠ.

#### **Παράγραφος 4.7 - Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Η προτεινόμενη εναρμονισμένη διατύπωση αναφέρεται επί του παρόντος στην πλειονότητα των αγορών, σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή για τις ΠΧΠ του Σεπτεμβρίου 2009. Το εναρμονισμένο κείμενο είναι ίδιο με την υπάρχουσα εγκεκριμένη ΠΧΠ στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης.

#### **Παράγραφος 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Από τις 24 Ιουνίου 2008, ημερομηνία κατά την οποία ξεκίνησε η παρούσα επισκόπηση, ο ΚΑΚ εξέτασε τα δεδομένα 17 ολοκληρωμένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών από τη βάση δεδομένων κλινικών δοκιμών ατορβαστατίνης. Τα δεδομένα που αντλήθηκαν αφορούν συνολικά 16.066 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για χρονικό διάστημα 53 εβδομάδων κατά μέσο όρο. Η διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών καταγράφηκε σε ποσοστό 5,2% των ασθενών που έλαβαν ατορβαστατίνη σε σύγκριση με 4,0% που ήταν το αντίστοιχο ποσοστό για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα δεδομένα που εξετάστηκαν αφορούσαν όλους τους συνδυασμούς δόσεων (10-80 mg) έναντι εικονικού φαρμάκου, και οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιήθηκαν ανά κατηγορία οργάνου συστήματος. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στη βάση δεδομένων περιλαμβάνονται στο λεξικό όρων ταξινόμησης ανά κατηγορία οργάνου συστήματος. Η επισκόπηση αυτή προσδιόρισε αρκετές νέες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες προστέθηκαν στις συνήθεις παθήσεις (CDS) που συνδέονται με την ατορβαστατίνη και, συνεπώς, προστέθηκαν και στην ΠΧΠ, όπως και ορισμένες αλλαγές στη συχνότητα εμφάνισης των υφιστάμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ο ΚΑΚ συμφώνησε να μετακινήσει τις συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες στην αρχική κατηγορία οργάνου συστήματος, σύμφωνα με απαίτηση της CHMP. Οι αλλαγές στη διατύπωση ορισμένων όρων, καθώς και η τεκμηρίωση για τη διατήρηση ορισμένων άλλων, κρίθηκαν αποδεκτές από τη CHMP.

Μετά από τη συμφωνία με την ομάδα εργασίας της CHMP για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση (PhVWP) αναφορικά με τη διατύπωση της κατηγορίας των στατινών, τον Νοέμβριο του 2009, συμπεριλήφθηκε το συμφωνηθέν κείμενο. Καθώς η «αϋπνία» και οι «εφιάλτες» έχουν ήδη συμπεριληφθεί στην ΠΧΠ και η «απώλεια μνήμης» εμπεριέχεται στην «αμνησία», ο ΚΑΚ δεν έκρινε απαραίτητη την προσθήκη περαιτέρω όρων ώστε να συμπληρωθεί η διατύπωση της PhVWP για την κατηγορία των στατινών, πρόταση η οποία έγινε αποδεκτή από τη CHMP. Οι υπόλοιπες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στη διατύπωση της PhVWP για την κατηγορία στατινών έχουν επίσης συμπεριληφθεί.

#### **Παράγραφος 4.9 - Υπερδοσολογία**

Ο ΚΑΚ χρησιμοποίησε το κείμενο της ΠΧΠ της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης ως προτεινόμενο εναρμονισμένο κείμενο ΠΧΠ, καθώς η διατύπωση της υπερδοσολογίας σε όλες τις ΠΧΠ των κρατών μελών μοιάζει σε σημαντικό βαθμό με το υπάρχον κείμενο της ΠΧΠ της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **Παράγραφος 5.1 - Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Στην παράγραφο αυτή συμπεριλήφθηκαν οι περιλήψεις των μελετών για την επίδραση της ατορβαστατίνης στην αθηροσκλήρωση (μελέτη REVERSAL), στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (δοκιμή MIRACL), στην πρόληψη καρδιαγγειακών νόσων (δοκιμές ASCOT-LLA και CARDS) και στο υποτροπιάζον εγκεφαλικό επεισόδιο (μελέτη SPARCL). Επίσης, στην παράγραφο αυτή περιλαμβάνονται πληροφορίες από τη μελέτη παρηγορητικής χρήσης σε πληθυσμό ασθενών με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Οι πληροφορίες από τις μελέτες σε παιδιά δεν συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα διαδικασία, καθώς η παιδιατρική παραπομπή δυνάμει του άρθρου 29 δεν έχει σχέση με την παρούσα παραπομπή εναρμόνισης δυνάμει του άρθρου 30. Οι διαδικασίες είναι ανεξάρτητες και δεν είναι δυνατή η μεταφορά δεδομένων από τη μία διαδικασία στην άλλη.

### **Παράγραφος 5.2 - Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Ο ΚΑΚ χρησιμοποίησε το κείμενο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης ως εναρμονισμένο κείμενο για την ΠΧΠ, συμπεριλαμβάνοντας την προτεινόμενη εναρμονισμένη διατύπωση για τους ειδικούς πληθυσμούς όπως οι ηλικιωμένοι, τα παιδιά, οι έμφυλες διαφορές, οι ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια και πολυμορφισμό στο γονίδιο SLOC1B1 (και των επιδράσεων του στην έκθεση της ατορβαστατίνης). Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι διαθέσιμα.

### **Παράγραφος 5.3 - Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Από μια μελέτη σε ζώα προκύπτουν αποδείξεις ότι οι αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης ενδέχεται να επηρεάζουν την ανάπτυξη των εμβρύων. Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή του Σεπτεμβρίου του 2009 για τις ΠΧΠ, συμπεριλήφθηκαν συνοπτικές και ποιοτικές δηλώσεις σχετικά με την εικόνα μη κλινικής ασφάλειας της ατορβαστατίνης.

## **Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης**

Οι τροποποιήσεις του φαρμακευτικού προϊόντος - μικρά στρόγγυλα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ασβεστούχου ατορβαστατίνης - είναι επαρκώς τεκμηριωμένες και οι προτεινόμενες τροποποιήσεις σχετικά με την εναρμόνιση κρίνονται αποδεκτές από τη CHMP.

Οι βασικοί τομείς έλλειψης εναρμόνισης που διευθετήθηκαν από τον ΚΑΚ σχετίζονται με την ένδειξη, τη δοσολογία, τις ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία, τις ανεπιθύμητες ενέργειες, τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες, τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες και τα προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια. Ο ΚΑΚ υπέβαλε υποστηρικτικά δεδομένα και επιχειρήματα σε σχέση με τους βασικούς αυτούς τομείς, τα οποία αξιολογήθηκαν και κρίθηκαν αποδεκτά από τη CHMP. Η CHMP συμφώνησε με την εναρμονισμένη ΠΧΠ, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προέκυψαν.

Εκτιμώντας ότι,

- σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης
- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,

η CHMP εισηγήθηκε για το Lipitor και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα I) την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας, της οποίας η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο Παράρτημα III.