

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto presentados por la Agencia Europea de Medicamentos

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Lipitor y denominaciones asociadas (Ver Anexo I)

- **Cuestiones relativas a la calidad**

Las modificaciones que afectan al medicamento – atorvastatina cálcica, comprimidos redondos, recubiertos con película – están debidamente documentadas y el CHMP considera aceptables los cambios propuestos con respecto a la armonización. Considera también aceptables los cambios propuestos con respecto a los comprimidos ovales grandes.

- **Cuestiones relativas a la eficacia y la seguridad**

Datos clínicos

Sección 4.1 – Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia

La propuesta del TAC relativa a las indicaciones de hipercolesterolemia se aceptó en gran parte, excepto la propuesta de incluir el texto siguiente: «*Lipitor eleva también el colesterol-HDL y reduce la proporción de colesterol LDL/colesterol HDL y colesterol total/colesterol HDL.*» El CHMP rechazó su inclusión porque los niveles bajos de colesterol HDL no se aceptan como marcador sustitutivo de enfermedad cardiovascular.

El CHMP aprobó el texto siguiente:

«Hipercolesterolemia

{PRODUCT NAME} está indicado como tratamiento adicional a la dieta en la reducción del colesterol total elevado, el colesterol LDL, la apoloproteína B y los triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria, incluida la hipercolesterolemia familiar heterocigótica o la hiperlipidemia combinada (mixta) (correspondiente a los tipos IIa y IIb de la clasificación de Frederickson) cuando no se obtienen resultados satisfactorios con una dieta especial u otras medidas no farmacológicas.

{PRODUCT NAME} está también indicado, para reducir el colesterol total y el colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) o si no se dispone de esos tratamientos.»

Prevención de la enfermedad cardiovascular

Los cambios propuestos en el Resumen de Características del Producto (RCP) se basaron en la rama hipolipemiente del *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT-LLA) y el *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS). Las similitudes entre esos dos ensayos clínicos y el momento de su finalización permitieron realizar una revisión conjunta para justificar la indicación de la atorvastatina en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

La indicación propuesta por el TAC para la prevención de la enfermedad cardiovascular se corresponde con el texto aprobado por el CHMP el 20-23 de marzo de 2006 (CHMP/76062/2006) durante el procedimiento de arbitraje realizado de conformidad con el apartado 12 del artículo 6.

El CHMP aprobó el texto siguiente:

«Prevención de la enfermedad cardiovascular

Prevención de episodios cardiovasculares en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer episodio cardiovascular (ver sección 5.1), como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo».

Sección 4.2 – Posología y forma de administración

No se hacen diferencias en las recomendaciones posológicas para el tratamiento de la hipercolesterolemia en lo que respecta a la posología inicial y el ajuste de la dosis a intervalos de 4 semanas. Para la indicación de hipercolesterolemia, el TAC propone eliminar el texto adicional en torno a las directrices. Puesto que las directrices actuales para el tratamiento hipolipemiente se ven

sometidas a cambios constantes, el CHMP convino en que el hecho de añadir esa advertencia en los textos informativos no serviría aparentemente de nada.

Para la indicación relativa a la prevención de la enfermedad cardiovascular, la información posológica se obtiene del RCP del Procedimiento de Reconocimiento Mutuo (PRM).

Con respecto al horario de administración de la medicación y las comidas, la información se obtiene del RCP del PRM, en el que se recomienda administrar una sola dosis diaria, en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

El CHMP aprobó el texto siguiente:

«Posología

Antes de tomar {PRODUCT NAME}, el paciente debe haber seguido una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol y continuar con ella durante el tratamiento con {PRODUCT NAME}.

Las dosis deben individualizarse de acuerdo con los niveles basales de colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente.

La dosis inicial normal es 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)

Para la mayoría de los pacientes, la dosis adecuada es de 10 mg de {PRODUCT NAME} administrados una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

La dosis inicial es de 10 mg de {PRODUCT NAME} al día. Las dosis deben determinarse en cada paciente y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o se puede combinar 40 mg de atorvastatina una vez al día con un secuestrante de ácidos biliares.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Se dispone sólo de datos limitados (ver sección 5.1).

La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día (ver sección 5.1). La atorvastatina debe tomarse en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) en esos pacientes o si no se dispone de estos tratamientos.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

En los estudios de prevención primaria, la dosis de atorvastatina fue de 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol (LDL) recomendados en la actualidad.

Forma de administración

{PRODUCT NAME} se administra por vía oral. La dosis diaria debe administrarse en una dosis única y se puede tomar en cualquier momento del día con o sin alimentos.»

Poblaciones especiales:

- La información derivada de un estudio de uso compasivo en la hipercolesterolemia familiar homocigótica se ha pasado a la sección 5.1, como había sugerido el CHMP.

- Un análisis de los datos de ensayos clínicos del TAC no reveló toxicidad muscular en pacientes con insuficiencia renal y una revisión de la literatura médica sugirió que las estatinas pueden administrarse con seguridad a pacientes con enfermedad renal crónica. El TAC considera importante que los médicos sean conscientes del posible aumento del riesgo en estos pacientes y vigilen en ellos la presencia de efectos en el músculo esquelético, por lo que ha añadido una referencia cruzada a la sección 4.4 en la que se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal o con factores de riesgo que puedan predisponer a la aparición de rabdomiólisis, así como una vigilancia más estrecha de los síntomas musculares.

- El TAC ha seguido la indicación del CHMP de incluir una recomendación de precaución en pacientes con insuficiencia hepática en la sección 4.2, con referencias cruzadas a las secciones 4.4 y 5.2 del RCP armonizado.

- Actualmente se dispone de información pediátrica en los Estados miembros, que se ha armonizado e incluido en el RCP.

El CHMP aprobó el texto siguiente:

«Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

{PRODUCT NAME} debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2). {PRODUCT NAME} está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3).

Ancianos

La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, es similar a la observada en la población general.

Niños y adolescentes

El uso en niños debe ser supervisado por un especialista.

La experiencia en niños y adolescentes se limita a un pequeño número de pacientes (de 4-17 años de edad) con dislipidemias graves, como la hiperlipidemia familiar homocigótica. La dosis inicial recomendada en estos pacientes es de 10 mg de atorvastatina al día. Según la respuesta y la tolerancia, esa dosis puede aumentarse hasta 80 mg al día. No se han evaluado datos sobre la seguridad para el desarrollo en esta población.»

Se ha incluido en la sección 4.5 información relativa al tratamiento concomitante con otros medicamentos.

Sección 4.3 - Contraindicaciones

No se ha incluido la miopatía en la lista de contraindicaciones, al no haberse aceptado ninguna contraindicación relacionada con la miopatía en procedimientos anteriores realizados de conformidad con el artículo 30 para la pravastatina, la simvastatina y la fluvastatina. El CHMP aceptó la propuesta del TAC.

Se incluyó una contraindicación durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen las adecuadas medidas anticonceptivas.

No se incluyeron en esta sección contraindicaciones relacionadas con interacciones medicamentosas, ya que éstas se recogen en la sección 4.5.

El CHMP aprobó el texto siguiente:

«{PRODUCT NAME} está contraindicado en pacientes:

- con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

- con enfermedad hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad.

- durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen las adecuadas medidas anticonceptivas (ver sección 4.6).»

Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de empleo

La lista de inhibidores clínicamente relevantes de CYP3A4 o inhibidores de los transportadores se ha hecho más general, para incluir a inhibidores para los que no se dispone de datos de interacción, pero con los cuales puede suponerse una interacción importante, puesto que cabe esperar un aumento del riesgo para todos los inhibidores potentes de CYP3A4 u OATP1B1. A propuesta del CHMP, se han recomendado dosis iniciales más bajas de atorvastatina para los inhibidores potentes de CYP3A4 y dosis máximas también más bajas de atorvastatina para los inhibidores potentes y moderados de CYP3A4. Para reflejar la modificación de tipo II por el PRM (DE/H/0109/001- 004/II/094), se ha incluido la suspensión temporal de la atorvastatina durante el tratamiento con ácido fusídico. A petición del CHMP, se eliminó la referencia a la nefazodona como tratamiento concomitante.

Sección 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Con relación a las interacciones farmacocinéticas, se ha mantenido en el texto la información introductoria, mientras que se ha incluido la información sobre interacciones y la recomendación clínica correspondiente, como los valores límite para recomendaciones posológicas especiales u otras recomendaciones. Los cuatro valores límite propuestos por el TAC tienen en cuenta el incremento proporcional a la dosis en la exposición del AUC en el intervalo de dosis de 10-80 mg de atorvastatina y las dosis comercializadas (10, 20, 40 y 80 mg) de la atorvastatina en comprimidos. El TAC ha justificado debidamente las recomendaciones posológicas propuestas para la atorvastatina y asociadas a aumentos específicos de la exposición a atorvastatina cuando se administra conjuntamente con medicamentos que interaccionan con ella. A propuesta del CHMP, se han recomendado dosis iniciales más bajas de atorvastatina para los inhibidores potentes de CYP3A4 y dosis máximas también más bajas de atorvastatina para los inhibidores potentes y moderados de CYP3A4.

La información contenida en la sección 4.5 (en formato de texto y tabla) se ha reorganizado de forma que ahora las interacciones con otros medicamentos se agrupan en dos secciones: «Efecto de otros medicamentos en la atorvastatina» o «Efecto de la atorvastatina en otros medicamentos». A petición del CHMP, el TAC ha incluido información sobre los mecanismos de interacción y extrapolaciones.

Sección 4.6 – Embarazo y lactancia

El TAC propone la inclusión del embarazo, la lactancia y las mujeres en edad fértil que no utilicen las adecuadas medidas anticonceptivas como contraindicaciones, con una referencia cruzada a la sección 4.3 del RCP. Se ha incluido información sobre la notificación de casos raros de anomalías congénitas tras la exposición a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No existen datos que justifiquen la necesidad de esperar un tiempo desde que se suspende el tratamiento con atorvastatina antes de la concepción. Por consiguiente, el TAC no ha incluido este texto propuesto para el RCP armonizado.

Sección 4.7 - Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La mayoría de los mercados tienen actualmente el texto armonizado propuesto, que refleja las directrices relativas al RCP publicadas en septiembre de 2009. El texto armonizado es idéntico al RCP aprobado actualmente por el PRM.

Sección 4.8 – Reacciones adversas

El TAC analizó los datos agregados de los 17 ensayos clínicos controlados con placebo que constaban como finalizados en la base de datos de ensayos clínicos de la atorvastatina el 24 de junio de 2008, cuando se inició la revisión. Ese conjunto de datos correspondía a un total de 16 066 pacientes, que recibieron tratamiento durante una mediana de tiempo de 53 semanas. La necesidad de interrumpir el tratamiento por reacciones adversas se produjo en el 5,2 % de los pacientes tratados con atorvastatina, en comparación con el 4,0 % de los pacientes que recibieron placebo. Los datos se analizaron para todas las dosis combinadas (10-80 mg) frente a placebo, y los acontecimientos adversos se agruparon por categorías de sistemas y órganos. Todos los acontecimientos adversos figuraban en la base de datos con los términos del diccionario MedDRA. En dicho análisis se identificaron una serie de acontecimientos adversos nuevos que se habían añadido a la base de datos común (CDS) sobre la atorvastatina y, por tanto, también al RCP, así como algunos cambios en las frecuencias de los acontecimientos adversos notificados.

El TAC accedió a recolocar las RAM especificadas en la clasificación original por órganos y sistemas de MedDRA, como solicitaba el CHMP. El CHMP aceptó cambios en la redacción de algunos términos, así como justificaciones para conservar otros.

Tras el acuerdo alcanzado por el PhVWP con respecto al texto referente a la clase de las estatinas en noviembre de 2009, se ha incluido el nuevo texto aprobado. Al mencionarse ya en el RCP los efectos adversos de «insomnio» y «pesadillas» y figurar la «pérdida de memoria» como «amnesia», el TAC no consideró necesarios otros términos adicionales para reflejar el texto aprobado por el PhVWP para las estatinas, propuesta que fue aceptada por el CHMP. Se han incluido también los otros efectos secundarios que se mencionan en el texto aprobado por el PhVWP para las estatinas.

Sección 4.9 – Sobredosis

El TAC ha utilizado el RCP aprobado por el PRM como texto propuesto para el RCP armonizado, ya que la sección de sobredosis en los RCP de los Estados miembros es básicamente idéntica a la del RCP actual aprobado por el PRM.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas

Se incluyeron resúmenes de los estudios que han investigado el efecto de la atorvastatina en la aterosclerosis (estudio REVERSAL), el síndrome coronario agudo (estudio MIRACL), la prevención de la enfermedad cardiovascular (estudios ASCOT-LLA y CARDS) y el ictus recurrente (estudio SPARCL). Se ha incluido también en esta sección información obtenida de un estudio de uso compasivo en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica. La información sobre estudios pediátricos no se ha incluido porque el procedimiento pediátrico realizado de conformidad con el artículo 29 no tiene relación con este procedimiento de armonización realizado de conformidad con el artículo 30. Ambos procedimientos son independientes y no se traerá a colación datos ni de uno ni de otro.

Sección 5.2 – Propiedades farmacocinéticas

El TAC ha utilizado el texto del PRM como RCP armonizado, incluido el texto armonizado propuesto para poblaciones especiales, como ancianos, niños y adolescentes, diferencias de género, pacientes con insuficiente renal y hepática y polimorfismo SLOC1B1 (y sus efectos en la exposición a atorvastatina). No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica.

Sección 5.3 – Datos preclínicos sobre seguridad

Existen datos de estudios realizados en animales que indican que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden influir en el desarrollo del embrión o el feto. De conformidad con las directrices relativas al RCP, aprobadas en septiembre de 2009, se ha incluido una declaración breve y cualitativa que describe el perfil de seguridad no clínico de la atorvastatina.

Motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Las modificaciones que afectan al medicamento – atorvastatina cálcica, comprimidos redondos, recubiertos con película – están debidamente documentadas y el CHMP considera aceptables los cambios propuestos con respecto a la armonización.

Los principales puntos de discrepancia que el TAC tuvo que resolver estaban relacionados con indicaciones, posología, advertencias y precauciones especiales de empleo, interacción con otros medicamentos, embarazo y lactancia, efectos secundarios, propiedades farmacodinámicas, propiedades farmacocinéticas y datos preclínicos de seguridad. El TAC ha presentado datos y argumentos de apoyo con relación a esos ámbitos principales, que el CHMP ha evaluado y considerado aceptables. El CHMP aprobó el texto armonizado resultante para el RCP, el etiquetado y el prospecto.

Considerando

- que el propósito de la remisión era la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto,
- que se han evaluado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y del debate científico en el seno del Comité,

el CHMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Lipitor y denominaciones asociadas (ver Anexo I).