

II lisa

Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ning ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Lipitori ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

- **Kvaliteediküsimused**

Ravimpreparaadi muudatused – atorvastatiinkaltsium, väikesed ümarad polümeerkattega tabletid – on põhjalikult dokumenteeritud ning inimravimite komitee on lugenud vastuvõetavaks ühtlustamise kohta kavandatud muudatused. Muudatusettepanek „suured ovaalsed tabletid“ loeti samuti vastuvõetavaks.

- **Efektiivsuse ja ohutuse küsimused**

Kliinilised andmed

Lõik 4.1 – Näidustused

Hüperkolesteroleemia

Müügiloa hoidja ettepanek hüperkolesteroleemia näidustuste kohta leidis suures osas toetust, välja arvatud ettepanek lisada järgmine sõnastus: „*Lipitor tõstab ka HDL-kolesterooli ning vähendab LDL/HDL ja üldkolesterooli/HDL suhet*“. Inimravimite komitee ei kiitnud seda heaks, sest kardiovaskulaarsete haiguste puhul ei aktsepteerita väikest HDL-i sisaldust kui surrogaatmarkerit.

Inimravimite komitee kinnitas järmise sõnastuse:

„Hüperkolesteroleemia

{PRODUCT NAME} on näidustatud dieedi täiendusena alandama suurenenud üldkolesterooli (total-C), LDL-kolesterooli (LDL-C), apolipoproteiin B ja triglütseriidide sisaldust primaarse hüperkolesteroleemiaga patsientidel, sealhulgas familiaalne hüperkolesteroleemia (heterosügootne variant) või kombineeritud (segatüüpi) hüperlipideemia (vastab Fredricksoni klassifikatsiooni järgi IIa- ja IIb-tüüpidele), kui dieet ja muud mittefarmakoloogilised meetmed ei ole andnud soovitud tulemusi.

{PRODUCT NAME} on samuti näidustatud üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli sisalduse vähendamiseks homosügootse familiaalse hüperkolesteroleemiaga patsientidel täiendava võimalusena muule lipiidide sisaldust vähendavale ravile (nt LDL-aferees) või juhul, kui selline ravi ei ole kättesaadav.“

Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

Kavandatud muudatused ravimi omaduste kokkuvõttes põhinevad uuringutel *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA)* ning *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)*. Sarnasused nende kliiniliste uuringute vahel, samuti uuringute lõpetamise ajastatus lubas need ühiselt läbi vaadata, mis toetas atorvastatiini näidustust kardiovaskulaarse haiguse ennetamises.

Müügiloa hoidja esitatud näidustus kardiovaskulaarse haiguse ennetamiseks on vastavuses sõnastusega, millega inimravimite komitee nõustus artikli 6 lõike 12 kohase esildise tegemisel 20.–23. märtsil 2006 (CHMP/76062/2006).

Inimravimite komitee kinnitas järgmise sõnastuse:

„Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

Kardiovaskulaarsete sündmuste ennetamine patsientidel, kellel on suur risk esimese kardiovaskulaarse haigusjuhu tekkeks (vt lõik 5.1), täiendava ravina muude riskifaktorite korrigeerimiseks.“

Lõik 4.2 – Annustamine ja manustamisviis

Hüperkolesteroleemia ravi soovituslikes annustes ei ole tehtud muutusi seoses algannuse ja annuse tiitrimisega 4-nädalase intervalli järel. Hüperkolesteroleemia näidustuse puhul teeb müügiloa hoidja ettepaneku eemaldada lisatekst suuniste juurest. Et praegused suunised lipiidide taset alandava ravi kohta muutuvad pidevalt, nõustus inimravimite komitee, et ei ole vajalik sellist nõuannet informatiivsetes tekstides kindlaks määrata.

Kardiovaskulaarse haiguse ennetamise näidustuse puhul pärineb teave annustamise kohta ravimi omaduste kokkuvõtte vastastikuse tunnustamise menetlusest.

Teave ravimi sissevõtmise aja ja söögiaegadest sõltuvuse kohta pärineb ravimi omaduste kokkuvõtte vastastikuse tunnustamise menetlusest, kus on soovitatud iga ööpäevane annus manustada ühekorraga ükskõik mis ajal ööpäeva jooksul koos toiduga või ilma.

Inimravimite komitee kinnitas järgmise sõnastuse:

„Annustamine

Patsient peab olema enne ravimiga {PRODUCT NAME} ravi alustamist standardisel kolesteroolisisaldust vähendaval dieedil, mis peab jätkuma kogu ravimi {PRODUCT NAME} manustamise jooksul.

Annustamine peab olema individuaalne vastavalt LDL-C algtasemele, ravi eesmärgile ja patsiendi ravivastusele.

Tavaline algannus on 10 mg üks kord ööpäevas. Annust võib muuta 4 nädala või pikema aja tagant. Maksimaalne annus on 80 mg üks kord ööpäevas.

Primaarne hüperkolesteroleemia ja kombineeritud (segatüüpi) hüperlipideemia

Enamik patsientidest reageerib ravimi {PRODUCT NAME} annusele 10 mg üks kord ööpäevas. Ravivastus ilmneb 2 nädala jooksul alates ravi alustamisest, maksimaalne ravivastus saadakse 4 nädala jooksul. Ravivastus püsib pideva ravi korral.

Heterosügootne familiaalne hüperkolesteroleemia

Patsientidel tuleb ravi alustada ravimi {PRODUCT NAME} annusega 10 mg ööpäevas. Annused on individuaalsed ja neid tuleb kohandada iga 4 nädala tagant kuni annuseni 40 mg ööpäevas. Seejärel tuleb annust kas tõsta maksimaalselt 80 mg-ni ööpäevas või kombineeritakse atorvastatiini annuses 40 mg kord päevas sapphapete sekvestrantidega.

Homosügootne familiaalne hüperkolesteroleemia

Kättesaadavad on vaid piiratud andmed (vt lõik 5.1).

Atorvastatiini annus homosügootse familiaalse hüperkolesteroleemiaga patsientidel on 10...80 mg ööpäevas (vt lõik 5.1). Atorvastatiini tuleb kasutada täiendava ravimina muu lipiidide sisaldust vähendava ravi (nt LDL-aferees) korral või kui selline ravi ei ole kättesaadav.

Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

Primaarsetes ennetusuuringutes kasutati annust 10 mg/ööpäevas. Suuremaid annuseid võib vaja minna selleks, et säilitada LDL-kolesterooli sisaldus kehtivatele suunistele vastaval tasemel.

Manustamisviis

{PRODUCT NAME} on mõeldud suukaudseks manustamiseks. Iga atorvastatiini ööpäevane annus manustatakse ühekorraga mis tahes ajal ööpäeva jooksul koos toiduga või ilma."

Konkreetsete patsiendirühmadega seonduv teave:

- Inimravimite komitee soovitusel viidi ravimi eriloaga kasutamise uuringust homosügootse familiaalse hüperkolesteroleemiaga patsientide populatsioonis saadud teave üle lõiku 5.1.

- Müügiloa hoidja kliiniliste katsete andmete läbivaatamisel selgus, et neis ei ole esile toodud lihaskahjustuse riskiga seonduvat teavet neerukahjustusega patsientide kohta ning meditsiinilise kirjanduse läbivaatamisel leiti soovitus, et statiine saab kasutada ohutult kroonilise neeruhaigusega patsientidel. Müügiloa hoidja pidas oluliseks, et arstid oleksid teadlikud võimalikust suurenenud riskist antud populatsioonis ning jälgiksid nende patsientide skeletilihaste toimimist. Lisati ristviide lõigule 4.4, kus viidatakse ettevaatusele patsientide puhul, kellel on esinenud neerupuudulikkus, mis on potentsiaalseks riskifaktoriks rhabdomüolüüsi tekkel, ning lisati soovitus lihassümptomeid lähemalt jälgida.

- Müügiloa hoidja on järginud inimravimite komitee nõuet viia sisse hoiatussoovitused maksapuudulikkusega patsientidele lõigus 4.2 koos ristviidetega lõikudele 4.4. ja 5.2 ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttes.

- Teave laste ravimise kohta on praegu liikmesriikides olemas ning see on ühtlustatud ja lisatud.

Inimravimite komitee kinnitas järmise sõnastuse:

„Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Ravimit {PRODUCT NAME} tuleb kasutada ettevaatusega maksakahjustusega patsientide puhul (vt lõik 4.4 ja 5.2). Ravim {PRODUCT NAME} on vastunäidustatud aktiivse maksahaigusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Kasutamine eakatel

Ravimi efektiivsus ja ohutus vähemalt 70-aastastel patsientidel on soovitusliku annustamise juures sarnased üldpopulatsiooni omadele.

Kasutamine lastel

Ravimi kasutamine lastel peab toimuma ainult spetsialistide järelevalve all.

Ravimi kasutamise kogemus lastel piirdub väikese arvu patsientidega (vanuses 4–17 aastat), kel esines raskekujuline düslipideemia, nagu homosügootne familiaalne hüperkolesteroleemia. Soovituslik algannus selle populatsiooni puhul on 10 mg atorvastatiini ööpäevas. Annust võib suurendada ööpäevase annuseni 80 mg, lähtudes patsiendi ravivastusest ja taluvusest. Ravimi väljatöötamise ohutusandmeid sellel populatsioonil ei ole hinnatud.”

Teave samaaegse ravi kohta muude ravimitega on lisatud lõiku 4.5.

Lõik 4.3 – Vastunäidustused

Müopaatiat ei ole lisatud vastunäidustuse loendisse, sest müopaatiat ei ole vastunäidustusena kooskõlastatud eelmistes artikli 30 kohastes menetlustes pravastatiini, simvastatiini ja fluvastatiini puhul. Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja ettepanekuga.

Lisatud on vastunäidustus patsientidele raseduse ajal, rinnaga toitmise ajal ning fertiilses eas naiste puhul, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Vastunäidustusi ravimi koostoimete kohta ei ole siinkohal lisatud, kuna see on ära toodud lõigus 4.5.

Inimravimite komitee kinnitas järmise sõnastuse:

„{PRODUCT NAME} on vastunäidustatud patsientidele:

- kellel esineb ülitundlikkus ravimi toimeaine või ükskõik millise abiaine suhtes;

- kellel on aktiivne maksahaigus või ebaselge põhjusena püsivalt kõrgeenenud seerumi transaminaaside tase, mis ületab normi ülemise piiri väärtuse kolmekordselt;

- raseduse ajal, rinnaga toitmise ajal ning fertiilses eas naiste puhul, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid ravimeid (vt lõik 4.6).”

Lõik 4.4 – Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kliiniliselt asjakohaste CYP3A4 inhibiitorite või transporterinhibiitorite loetelu on rohkem üldistatud, hõlmates inhibiitorid, mille koostoimete kohta andmed puuduvad, kuid mille puhul võib oletada märkimisväärset koostoimet, sest võib eeldada suurenenud riski kõigi potentsiaalsete CYP3A4 või OATP1B1 inhibiitorite suhtes. Inimravimite komitee nõudel on soovitatud kasutada atorvastatiini väiksemaid algannuseid potentsiaalsete CYP3A4 inhibiitorite ning atorvastatiini väiksemaid maksimaalseid annuseid nii potentsiaalsete kui ka mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite puhul. Nõue katkestada ajutiselt atorvastatiini manustamine fusiidhappega ravi käigus on viidud sisse vastavuses II tüübi teisendi vastastikuse tunnustamise menetlusega (DE/H/0109/001- 004/II/094). Inimravimite komitee nõudmisel eemaldati viide samaaegse ravi kohta nefasodooniga.

Lõik 4.5 – Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetiliste koostoimete kohta on sissejuhatavat teavet tekstis alles jäetud, kusjuures on lisatud teave koostoimete kohta, samuti on lisatud vastavad kliinilised soovitusel – näiteks piirväärtused teatud annuste kohta – ja muud soovitusel. Müügiloo hoidja on esitanud neli annuse piirväärtuse vahemikku, mille puhul on arvesse võetud annuse proportsionaalset suurenemist AUC-is üle 10–80 mg atorvastatiini annuse vahemiku ning saadaolevate atorvastatiini tablettide tugevust (10, 20, 40 ja 80 mg). Müügiloo hoidja on esitanud rahuldava tõendusmaterjali atorvastatiini annustamise soovitusel kohta seoses atorvastatiini taseme tõusuga manustamisel koos teiste vastastikut toimet omavate ravimitega. Inimravimite komitee nõudmisel on soovitatud kasutada atorvastatiini väiksemaid algannuseid potentsiaalsete CYP3A4 inhibiitorite puhul ning atorvastatiini väiksemaid maksimaalseid annuseid nii potentsiaalsete kui keskmiste CYP3A4 inhibiitorite puhul.

Lõigus 4.5 esitatud teavet (teksti ja tabelite vorminguid) on muudetud selliselt, et ravimi koostoimed on rühmitatud lõikude „Koos atorvastatiiniga manustatavate ravimite toime“ või „Atorvastatiini toime sellega koos manustatavatele ravimitele“ alla. Vastavalt inimravimite komitee nõudmisele lisas müügiloo hoidja teave toimetehhanismi ja ekstrapoleerimise kohta.

Lõik 4.6 – Rasedus ja rinnaga toitmine

Müügiloo hoidja teeb ettepaneku lisada ristviitena ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.3 juurde vastunäidustused patsientidele raseduse ajal, rinnaga toitmise ajal ning fertiilses eas naiste puhul, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Lisatud on teave harvade juhuste kohta, mil on tekkinud kaasasündinud anomaaliad HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamise järgsel. Puudub teave selle kohta, milline ajavahemik oleks piisav enne rasestumist, mil atorvastatiini kasutamine lõpetada. Seetõttu ei ole müügiloo hoidja lisanud seda sõnastust esitatud ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttele.

Lõik 4.7 – Toime autojuhtimisele ja masinatega töötamisele

Enamikul turgudest kasutatakse praegu esitatud ühtlustatud sõnastust, mis ühtib suunistega ravimi omaduste kokkuvõtte kohta, mis on välja antud septembris 2009. Kooskõlastatud tekst on identne praeguse vastastikuse tunnustamise menetluse kaudu heaks kiidetud ravimi omaduste kokkuvõttega.

Lõik 4.8 – Kõrvaltoimed

Müügiloo hoidja viis läbi koondatud andmete kontrolli 17 platseebo-kontrollitud atorvastatiini kliinilise katse kohta 24. juunil 2008, mil algatati läbivaatus kliiniliste katsete andmebaasis. Koondatud andmestik hõlmas kokku 16 066 patsienti, kes olid saanud ravi keskmiselt 53 nädala jooksul. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 5,2% atorvastatiini saanud patsientidest võrreldes 4% patsientidega, kes said platseebot. Andmeid vaadati läbi kõikide kombineeritud annuste (10–80 mg) osas võrreldes platseeboga ning kõrvaltoimed rühmitati organsüsteemide kategooriate järgi. Andmebaasis olevad kõrvaltoimed viidi vastavusse MedDRA sõnastiku terminitega. Selle läbivaatuse käigus tuvastati mitmed uued kõrvaltoimed, mis lisati atorvastatiini CDS-le ja seega ka ravimi omaduste kokkuvõtte juurde, samuti lisati muutused olemasolevate kõrvaltoimete sageduse kohta.

Müügiloo hoidja nõustus inimravimite komitee nõudmisel konkreetsed kõrvaltoimed ümber paigutama nende esmasesse MedDRA organsüsteemi klassi (SOC). Inimravimite komitee aktsepteeris teatud terminite sõnastuses tehtud muudatusi, samuti põhjendusi mõne teise termini muutmata jätmise kohta.

Järgnev kokkulepe on ravimiohutuse töörühma seatud statiiniklassi sõnastuse kohta novembris 2009, kokkulepitud tekst on lisatud. Kuna „insomnia“ ja „õudusunenäod“ on juba ravimi omaduste kokkuvõttele lisatud ning termini „mälu kaotus“ vasteks on „amneesia“, siis ei ole müügiloo hoidja ülejäänud termineid vajalikuks pidanud, et sõnastus vastaks ravimiohutuse töörühma seatud statiiniklassi sõnastusele; inimravimite komitee kiitis antud ettepaneku heaks. Ülejäänud ravimiohutuse töörühma nimetatud kõrvaltoimed statiiniklassi sõnastuse kohta on samuti lisatud.

Lõik 4.9 – Üleannustamine

Müügiloo hoidja on kasutanud vastastikusel tunnustatud ravimi omaduste kokkuvõtte teksti kui esitatud ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte teksti, kuna üleannustamise sõnastus on kõigis

liikmesriikide ravimi omaduste kokkuvõtetes identne kehtiva vastastikuselt tunnustatud ravimi omaduste kokkuvõtte tekstiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Lõik 5.1 – Farmakodünaamilised omadused

Lisati kokkuvõtted uuringutest, milles uuriti atorvastatiini toimet ateroskleroosile (uuring REVERSAL), akuutsele koronaarsündroomile (uuring MIRACL), kardiovaskulaarse haiguse ennetamisele (uuringud ASCOT-LLA ja CARDS), korduvale insuldile (uuring SPARCL). Samuti on siia lisatud teave ravimi eriloaga kasutamise uuringu kohta homosügootse familiaalse hüperkolesteroleemiaga patsientide populatsioonil. Teavet uuringute kohta laste ravis ei ole siia lisatud, sest artikli 29 kohane esildis laste ravi kohta ei ole kooskõlas käesoleva artikli 30 kohase ühtlustatud esildisega. Antud menetlused on üksteisest sõltumatud ning andmeid ei ole lisatud kummagi menetluse käigus.

Lõik 5.2 – Farmakokineetilised omadused

Müügiloa hoidja on kasutanud vastastikuselt tunnustatud teksti kui ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtet, kuhu on lisatud esitatud ühtlustatud sõnastus teatud populatsioonide, nagu vanurite, laste, sooliste erinevustega, neeru- ja maksapuudulikkusega patsientide ja SLOC1B1 polümorfismi (ning selle mõju atorvastatiini kasutamisel) kohta. Farmakokineetilised andmed laste kohta puuduvad.

Lõik 5.3 – Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetega on tõestatud, et HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid võivad mõjutada embrüo või loote arengut. Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte suunistele (september 2009) on lisatud lühike ja kvalitatiivne kirjeldus atorvastatiini mittekliinilise ohutusprofiili kohta.

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Ravimpreparaadi muudatused – atorvastatiinkaltsium, väikesed ümarad polümeerkattega tabletid – on põhjalikult dokumenteeritud ning inimravimite komitee on lugenud vastuvõetavaks ühtlustamise kohta kavandatud muudatused.

Peamised müügiloa hoidja käsitletud ebakõlad olid seotud järgmiste teemadega: näidustused, annustamine, erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel, koostoimed teiste ravimitega, rasedus ja rinnaga toitmine, kõrvaltoimed, farmakodünaamilised omadused, farmakokineetilised omadused ja andmed prekliinilise ohutuse kohta. Müügiloa hoidja on esitanud täiendavaid andmeid ja argumente nende peamiste valdkondade kohta, mida inimravimite komitee on hinnanud ja pidanud vastuvõetavaks. Selle tulemusena kooskõlastati inimravimite komiteega ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht.

Arvestades, et

- esildis käsitles ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistamise ja pakendi infolehe ühtlustamist;
- müügiloa hoidjate esitatud ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistamist ja pakendi infolehte on hinnatud esitatud dokumentatsiooni ning komiteega toimunud teadusliku arutelu alusel,

soovitas inimravimite komitee viia sisse müügiloa muudatused Lipitori ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) jaoks, mille vastav ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht on sätestatud III lisas.