

## **II. melléklet**

***Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) által beterjesztett tudományos következtetések és az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosításának indoklása***

## Article I. Tudományos következtetések

### **A Lipitor és kapcsolódó nevek (lásd az I. mellékletet) tudományos értékelésének átfogó összegzése**

- **Minőségi kérdések**

A gyógyszerkészítményt érintő változásokat – atorvasztatin-kalcium, kicsi, kerek filmtabletta – átfogóan dokumentálták, és a harmonizációt tekintve javasolt módosításokat a CHMP elfogadhatónak ítélte. A nagy, ovális tablettákat érintő változtatásokra vonatkozó javaslatot szintén elfogadhatónak ítélték.

- **Hatásossági és biztonságossági kérdések**

#### **Klinikai jellemzők**

#### **4.1 pont - Terápiás javallatok**

##### **Hypercholesterinaemia**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a hypercholesterinaemia javallatokat illető javaslata nagyrészt alá volt támasztva, kivéve a következő szöveg beillesztésére vonatkozó javaslatot: „A Lipitor emeli a HDL-koleszterin szintjét is, és csökkenti az LDL/HDL és összkoleszterin/HDL arányt.” A CHMP ezt nem hagyta jóvá, mivel az alacsony HDL-szint nem elfogadott paraméter a szív- és érrendszeri betegségek közbülső markereként.

A CHMP az alábbi megfogalmazást fogadta el:

##### „Hypercholesterinaemia

„A {FANTÁZIA név} étrend-kiegészítőként javallt a magas összkoleszterin- (össz-C), LDL-koleszterin- (LDL-C), apolipoprotein B- és trigliceridszint csökkentésére primer hypercholesterinaemiában szenvedő betegeknél, beleértve a familiáris hypercholesterinaemiát (heterozigóta variáns) vagy kombinált (kevert) hyperlipidaemiát (a Fredrickson-féle osztályozásban IIa és IIb típusba sorolható), ha az étrendi változtatásra és más, nem gyógyszeres módszerekre nem alakul ki megfelelő válasz.

A {FANTÁZIA név} az összkoleszterin és az LDL-koleszterin szintjének csökkentésére is javallt familiáris hypercholesterinaemia homozigóta formájában szenvedő betegeknél, más lipidszintcsökkentő kezelések (például LDL-aferézis) kiegészítéseként, vagy ha ilyen kezelések nem elérhetők.”

##### **Szív- és érrendszeri betegségek megelőzése**

Az alkalmazási előírás javasolt változtatásai az Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm (Angol-Skandináv Kardiális Végpont Vizsgálat Lipidszintcsökkentő Ága – ASCOT-LLA) és a Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (Együttműködési Atorvasztatin Diabétesz Vizsgálat – CARDS) adatain alapultak. A két klinikai vizsgálat közötti hasonlóságok, valamint a vizsgálatok befejeződésének időbeli alakulása lehetővé tette, hogy ezeket együttesen értékeljék az atorvasztatin szív- és érrendszeri betegségek megelőzésére irányuló alkalmazási javallatának alátámasztásához.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt, a szív- és érrendszeri betegségek megelőzésére vonatkozó javallat összhangban áll a CHMP által a 6. cikk (12) bekezdése szerinti betérjesztési eljárás során 2006. március 20-23-án elfogadott szövegezéssel (CHMP/76062/2006).

A CHMP az alábbi megfogalmazást fogadta el:

##### „Cardiovascularis betegségek megelőzése

Az egyéb kockázati tényezők korrekciójának kiegészítéseként cardiovascularis események megelőzésére olyan betegek esetében, akiknél a becslések szerint nagy az első cardiovascularis esemény kockázata (lásd 5.1 pont).”

#### **4.2 pont - Adagolás és alkalmazás**

Nem történtek változtatások a hypercholesterinaemia kezelésére vonatkozó adagolási ajánlásokban a kezdő adagot és a 4 hetes időközönként történő adagmódosítást illetően. A hypercholesterinaemia javallatára vonatkozóan a forgalomba hozatali engedély jogosultja azt javasolta, hogy töröljék az

iránymutatások körüli további szöveget. Mivel a lipidszintcsökkentő kezelésre vonatkozó aktuális iránymutatások folyamatosan változnak, a CHMP egyetértett azzal, hogy nem tűnik hasznosnak egy ilyen tanács rögzítése a tájékoztató szövegekbe.

A cardiovascularis betegségek megelőzésére vonatkozó javallat esetében az adagolási információk a kölcsönös elismerési eljárásban elfogadott alkalmazási előírásból származnak.

A gyógyszerbevitel és az étkezések idejét illetően az információkat a kölcsönös elismerési eljárásban elfogadott alkalmazási előírásból vették, amelyben az a javaslat szerepel, hogy az egyes napi adagokat egyszerre kell bevenni, ami bármelyik napszakban, étkezéssel vagy étkezéstől függetlenül történhet.

A CHMP az alábbi megfogalmazást fogadta el:

#### „Adagolás

*A {FANTÁZIA név} alkalmazása előtt a betegnek a szokásos koleszterinszint-csökkentő diétát kell előírni, amit a {FANTÁZIA név}-kezelés ideje alatt is folytatni kell.*

*Az adagolást egyedileg, a kiindulási LDL-koleszterinszint, a kezelés célja és a betegnél kialakuló terápiás válasz alapján kell megállapítani.*

*A szokásos kezdő adag naponta egyszer 10 mg. Az adagolást 4 hetes vagy hosszabb időközönként kell módosítani. A maximális adag naponta egyszer 80 mg.*

#### Primer hypercholesterinaemia és kombinált (kevert) hyperlipidaemia

*A betegek többsége naponta egyszer 10 mg {FANTÁZIA név}-vel eredményesen kezelhető. A terápiás válasz 2 héten belül mutatkozik, a maximális terápiás hatást pedig rendszerint 4 héten belül alakul ki. A terápiás válasz tartós kezelés során is fennmarad.*

#### Heterozigóta familiáris hypercholesterinaemia

*A beteg kezelését naponta egyszer 10 mg {FANTÁZIA név}-vel kell kezdeni. Az adagot egyénileg kell megállapítani, és 4 hetes időközönként kell módosítani, napi 40 mg eléréséig. Ezt követően az adag vagy legfeljebb napi egyszer 80 mg-ig növelhető, vagy a naponta egyszer adott 40 mg atorvasztatin epesavkötő készítménnyel kombinálható.*

#### Homozigóta familiáris hypercholesterinaemia

*Csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont).*

*Homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegeknél az atorvasztatin adagja napi 10-80 mg (lásd 5.1 pont). Ezeknél a betegeknél az atorvasztatin egyéb lipidszintcsökkentő kezeléseket (például LDL-aferezis) kiegészítéseként alkalmazható, vagy akkor, ha ilyen kezeléseket nem állnak rendelkezésre.*

#### Cardiovascularis betegségek megelőzése

*A primer prevenciót célzó vizsgálatokban az adag 10 mg/nap volt. Az aktuális iránymutatásoknak megfelelő LDL-koleszterinszintek eléréséhez nagyobb adagokra lehet szükség.*

#### Az alkalmazás módja

*A {FANTÁZIA név} szájon át alkalmazandó. Az atorvasztatin napi adagját egyszerre kell bevenni, ami bármelyik napszakban, étkezéssel együtt vagy étkezéstől függetlenül történhet.*

Különleges betegcsoportok:

– Az információk, amelyek egy homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegpopulációban végzett „compassionate use” (engedélyezés előtti kezelési programot alkalmazó) vizsgálatból származnak, a CHMP javaslatára átkerültek az 5.1 pontba.

- A forgalomba hozatali engedély jogosultja által végzett klinikai vizsgálatok adatainak áttekintése során az izmokat illetően nem merültek fel biztonságossági aggályok a vesekárosodásban szenvedő populációban, és az orvosi szakirodalom áttekintése is arra utalt, hogy a sztatinok krónikus vesebetegeknél biztonságosan alkalmazhatók. A forgalomba hozatali engedély jogosultja fontosnak tartotta, hogy az orvosok tisztában legyenek az ebben a betegpopulációban potenciálisan fennálló fokozottabb kockázattal, és hogy ezeknél a betegekkel ellenőrizni kell a vázizmokra gyakorolt hatásokat, így a 4.4 pontra vonatkozó keresztivatkozást illesztették be, amely a beteg kórelőzményében szereplő veseelégtelenségre – mint a rhabdomyolysis kialakulásának lehetséges kockázati tényezőjére – vonatkozó figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket, valamint az izmokkal kapcsolatos tünetek alaposabb ellenőrzésére vonatkozó ajánlást tartalmazza.

- A forgalomba hozatali engedély jogosultja eleget tett a CHMP azon kérésének, hogy a 4.2 pontba ajánlást illesszen be, miszerint májkárosodásban szenvedő betegek esetében óvatosan kell eljárni, keresztivatkozással a harmonizált alkalmazási előírás 4.4 és 5.2 pontjára.

- Tagállami szinten jelenleg rendelkezésre állnak információk a gyermekpopulációra vonatkozóan, és ezeket egységesítették és beillesztették.

A CHMP az alábbi megfogalmazást fogadta el:

#### „Vesekárosodás

*Az adag módosítása nem szükséges (lásd 4.4 pont).*

#### Májkárosodás

*A {FANTÁZIA név} csak elővigyázatossággal alkalmazható májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.4 és 5.2 pont). A {FANTÁZIA név} ellenjavallt aktív májbetegségben szenvedő betegek esetében (lásd 4.3 pont).*

#### Alkalmazás idős korban

*A hatásosság és a biztonságosság – az ajánlott adagolás mellett – a 70 évesnél idősebb betegek esetében hasonló az általános populációnál észlelthez.*

#### Gyermekgyógyászati alkalmazás

*Gyermekgyógyászati alkalmazását kizárólag szakorvos végezheti.*

*Gyermekekre vonatkozó tapasztalatok csak súlyos dyslipidaemiában, például homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő, kisszámú (4-17 éves) betegekre korlátozódnak. A javasolt kezdő adag e betegpopuláció esetében napi 10 mg atorvasztatin. Az adag a terápiás választól és a toleranciától függően napi 80 mg-ig emelhető. A fejlődésre vonatkozó biztonságossági adatokat ebben a populációban még nem értékelték.”*

Az egyéb gyógyszerekkel végzett egyidejű kezelésre vonatkozó információkat a 4.5 pontba illesztették be.

### **4.3. pont - Ellenjavallatok**

A myopathia nem került be az ellenjavallatok közé, mivel a pravasztatinra, szimvasztatinra és fluvasztatinra vonatkozó korábbi, 30. cikk szerinti eljárások során nem hagyták jóvá ellenjavallatként a myopathiát. A CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatával.

Szerepeltették a terhes, szoptató, valamint a megfelelő fogamzásgátló módszert nem alkalmazó, fogamzóképes nőkre vonatkozó ellenjavallatot.

A gyógyszerkölsönhatásokra vonatkozó ellenjavallatokat kihagyták ebből a pontból, mivel azokkal a 4.5 pont foglalkozik.

A CHMP az alábbi megfogalmazást fogadta el:

*„A {FANTÁZIA név} ellenjavallt olyan betegek esetében, akik:*

*- a készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szemben túlérzékenyek*

*- aktív májbetegségben szenvednek, vagy ha a szérumszamináz-értékei tisztázatlan okból tartósan meghaladják a normál érték felső határának háromszorosát*

- terhesek, szoptatnak, illetve megfelelő fogamzásgátló módszert nem alkalmazó, fogamzóképes nők (lásd 4.6 pont)."

#### **4.4 pont - Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A klinikailag releváns CYP3A4-gátlók vagy szorbidtergátlók listáját általánosabbá tették, belefoglalva azokat a gátló szereket is, amelyekről ugyan nem állnak rendelkezésre gyógyszerkölsönhatásokra vonatkozó adatok, de esetükben mégis jelentős interakció feltételezhető, mivel az összes erős CYP3A4- és OATP1B1-gátlónál magasabb kockázat várható. A CHMP kérésének megfelelően erős CYP3A4-gátlók esetében alacsonyabb kezdő adagokat, az erős és a közepes CYP3A4-gátlók esetében pedig alacsonyabb maximális adagokat javasoltak az atorvasztatinra vonatkozóan. A kölcsönös elismerési eljárás keretében történt II. típusú módosítással (DE/H/0109/001- 004/II/094) összhangban bekerült az alkalmazási előírásba az atorvasztatin-kezelés fuzidinsav-terápia alatti átmeneti felfüggesztése. A CHMP kérésének megfelelően a nefazodonra mint egyidejű kezelésre vonatkozó hivatkozást törölték.

#### **4.5 pont - Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A farmakokinetikai kölcsönhatásoknál a bevezető információk megmaradtak a szövegben, ugyanakkor bekerültek az interakciókra vonatkozó információk, valamint a vonatkozó klinikai ajánlás, például a speciális adagolási ajánlásoknál a küszöbértékek, illetve egyéb ajánlások. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt négy tartomány küszöbértékei figyelembe veszik az atorvasztatin 10-80 mg-os dózistartományában az AUC alapján mért expozícióban bekövetkező, dózisarányos növekedést, valamint az atorvasztatin-tabletták forgalomban lévő hatáserősségeit (10, 20, 40 és 80 mg). A forgalomba hozatali engedély jogosultja kielégítően indokolta az interakciót mutató gyógyszerek együttes adásakor az atorvasztatin-expozícióban fellépő, a gyógszertől függő mértékű növekedéssel kapcsolatos adagolási ajánlásait. A CHMP kérésének megfelelően erős CYP3A4-gátlók esetében alacsonyabb kezdő adagokat, az erős és a közepes CYP3A4-gátlók esetében pedig alacsonyabb maximális adagokat javasoltak az atorvasztatinra vonatkozóan.

A 4.5 pont (szöveges és táblázatos formátum) alatt szereplő információkat átcsoportosították, oly módon, hogy a gyógyszerkölsönhatások mostantól vagy az „Együtt adott gyógyszerek hatása az atorvasztatinra” vagy „Az atorvasztatin hatása az együtt adott gyógyszerekre” címszavak alatt szerepeljenek. A CHMP kérésére a forgalomba hozatali engedély jogosultja belefoglalta a szövegbe a hatásmechanizmusra vonatkozó információkat és extrapolációkat.

#### **4.6 pont - Terhesség és szoptatás**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolja a terhes, szoptató, valamint a megfelelő fogamzásgátló módszert nem alkalmazó, fogamzóképes nőkre vonatkozó ellenjavallat belefoglalását az alkalmazási előírásba, kereszthivatkozással az alkalmazási előírás 4.3 pontjára. Bővült a szöveg azzal az információval, miszerint HMG-CoA-reduktáz-inhibitorokkal szembeni expozíció után ritka esetekben veleszületett rendellenességeket jelentettek. Nincs olyan adat, amely alapján konkrét időkeretet lehetne meghatározni, amelynek az atorvasztatin szedésének befejezése és a fogamzás között el kell telnie. A forgalomba hozatali engedély jogosultja ezért nem foglalta bele ezt a szöveget a javasolt harmonizált alkalmazási előírásba.

#### **4.7 pont - A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A piacok többségén jelenleg a tervezett harmonizált megfogalmazás van érvényben, amely összhangban áll az alkalmazási előírásokra vonatkozó, 2009. szeptemberi keltezésű iránymutatással. A harmonizált szöveg azonos a kölcsönös elismerési eljárás keretében elfogadott aktuális alkalmazási előírással.

#### **4.8 pont - Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja áttekintette az atorvasztatin klinikai vizsgálati adatbázisában 2008. június 24-én – a felülvizsgálat kezdeményezésének időpontjában – szereplő, 17 befejezett placebokontrollos klinikai vizsgálat összesített adatait. Az összesített adatállomány összesen 16 066 beteg adatait tartalmazta, a kezelés medián időtartama 53 hét volt. Az atorvasztatinnal kezelt betegek 5,2 %-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 4,0%-ánál állították le a kezelést mellékhatás miatt. Az adatokat minden dózisra (10–80 mg) nézve összesítve ellenőrizték placebóhoz képest, és a nemkívánatos eseményeket szervrendszer-kategóriák szerint csoportosították. Az adatbázisban szereplő nemkívánatos események mindegyikét megfeleltették a MedDRA terminológia szerinti kategóriáknak. Ez a felülvizsgálat több új nemkívánatos eseményre derített fényt, amelyekkel kiegészítették az atorvasztatin törzs alkalmazási előírását, és így az alkalmazási előírást is, valamint néhány változtatást végeztek az ismert nemkívánatos események gyakoriságában is.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett azzal, hogy a megadott gyógyszer-mellékhatásokat a CHMP kérésének megfelelően az elsődleges MedDRA szervrendszerek-kategóriájukba sorolják át. A CHMP elfogadta bizonyos kifejezések megfogalmazásának megváltoztatását, valamint a néhány egyéb kifejezés meghagyására vonatkozó indoklást is.

A sztatin gyógyszer-csoport szövegezéséről a farmakovigilanciái munkacsoporttal történt, 2009. novemberi egyeztetést követően beillesztették az elfogadott szöveget. Mivel az „álmatlanság” és a „rémálmok” már eredetileg is szerepeltek az alkalmazási előírásban, az „emlékezetkiesés” pedig már mint „amnézia” szerepelt, a forgalomba hozatali engedély jogosultja úgy vélte, hogy a sztatin gyógyszer-csoport farmakovigilanciái munkacsoport szerinti szövegezésének teljesítéséhez már nincs szükség további kifejezésekre, és ezt a javaslatot a CHMP jóváhagyta. A sztatin gyógyszer-csoportnak a farmakovigilanciái munkacsoport szerinti szövegezésében említett további nemkívánatos eseményeket szintén beillesztették.

#### **4.9 pont - Túladagolás**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a kölcsönös elismerési eljárásban elfogadott alkalmazási előírás szövegét javasolta a harmonizált alkalmazási előírás szövegeként, mivel a túladagolásra vonatkozó megfogalmazás a tagállamok alkalmazási előírásaiban lényegében azonos az aktuális kölcsönös elismerési eljárás alkalmazási előírásának szövegével.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 pont - Farmakodinámiás tulajdonságok**

Az atorvasztatinnak az atherosclerosisra (REVERSAL vizsgálat), akut coronaria szindrómára (MIRACL vizsgálat), cardiovascularis betegségek megelőzésére (ASCOT-LLA és CARDS vizsgálat), illetve visszatérő stroke-ra (SPARCL vizsgálat) gyakorolt hatását kutató vizsgálatok összefoglalását is beillesztették. A homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegpopulációban végzett, engedélyezés előtti kezelési programot alkalmazó vizsgálatból származó adatok is ebbe a pontba kerültek. Ebben az eljárásban a gyermekgyógyászati vizsgálatokra vonatkozó információk nem kerültek bele a szövegbe, mert a 29. cikk szerinti gyermekgyógyászati betérjesztés nem érinti ezt a 30. cikk szerinti harmonizálási betérjesztést. Az eljárások egymástól függetlenek, és egyik eljárásból a másikba nem kerülnek át adatok.

### **5.2 pont - Farmakokinetikai tulajdonságok**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a kölcsönös elismerési eljárás szerinti szöveget alkalmazta harmonizált alkalmazási előírásként, amelybe belefoglalta a különleges betegpopulációkra, például időskorúakra és gyermekekre, a nemek közötti különbségekre, a máj- és vesekárosodott betegekre és a SLOC1B1 polimorfizmusra (és annak atorvasztatin-expozícióra gyakorolt hatására) vonatkozó javasolt harmonizált szövegezést is. Gyermekpopulációra vonatkozó farmakokinetikai vizsgálatok nem állnak rendelkezésre.

### **5.3 pont - A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Állatokon végzett vizsgálatok azt bizonyítják, hogy a HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok befolyásolhatják az embrió és a magzat fejlődését. Az alkalmazási előírásokra vonatkozó, 2009. szeptemberi iránymutatással összhangban rövid és minőségi ismertetőt illesztettek be az atorvasztatin nem klinikai biztonságossági profiljáról.

## **Az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosításának indoklása**

A gyógyszerkészítményt érintő változásokat – atorvasztatin-kalcium, kicsi, kerek filmtabletta – átfogóan dokumentálták, és a harmonizációt tekintve javasolt módosításokat a CHMP elfogadhatónak ítélte.

A különbségek által érintett főbb területek, amelyekkel a forgalomba hozatali engedély jogosultja foglalkozott, a következőkre vonatkoztak: javallat, adagolás, különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések, gyógyszerkölcsönhatások, terhesség és szoptatás, nemkívánatos hatások, farmakodinámiás tulajdonságok, farmakokinetika tulajdonságok és a preklinikai

biztonságossági vizsgálatok eredményei. A forgalomba hozatali engedély jogosultja alátámasztó adatokat és érveket nyújtott be e főbb területekkel kapcsolatban, amelyeket a CHMP megvizsgált és elfogadhatónak ítélt. Az ennek eredményeként létrejött, harmonizált alkalmazási előírást, címkeszöveget és betegtájékoztatót a CHMP elfogadta.

Mivel:

- a beterjesztés célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizálása volt,
- a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt alkalmazási előírást, címkeszöveget és betegtájékoztatót a benyújtott dokumentáció és a bizottság keretében folytatott tudományos egyeztetés alapján értékelték,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedélyek módosítását, amelyek tekintetében a Lipitorra és kapcsolódó nevekre (lásd az I. mellékletet) vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.