

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi per la richiesta di modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo presentati dall'Agenzia europea per i medicinali

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di Lipitor e denominazioni associate (vedere Allegato I)

- **Problemi di qualità**

Le variazioni del medicinale atorvastatina calcio in compresse film rivestite, piccole, rotonde sono documentate in modo completo e il CHMP considera accettabili le modifiche proposte in relazione all'armonizzazione. Anche le proposte di modifica per le compresse grandi di forma ovale sono considerate accettabili.

- **Problemi di efficacia e sicurezza**

Informazioni cliniche

Sezione 4.1 – Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

Le proposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione alle indicazioni per l'ipercolesterolemia sono state approvate quasi in toto, eccetto quella di introdurre la seguente dicitura: *“Lipitor inoltre aumenta il colesterolo HDL e riduce i rapporti LDL/HDL e colesterolo totale/HDL”*. Questa dicitura non è stata avallata dal CHMP in quanto bassi livelli di HDL non sono accettati come *marker* surrogato per le malattie cardiovascolari.

Il CHMP ha concordato la seguente formulazione:

“Ipercolesterolemia

“{PRODUCT NAME} è indicato come coadiuvante alla dieta per la riduzione di livelli elevati di colesterolo totale (TC), colesterolo LDL (LDL-C), apolipoproteina B e trigliceridi in pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria, inclusa l'ipercolesterolemia familiare (variante eterozigote) o iperlipidemia combinata (mista) (corrispondente ai tipi IIa e IIb della classificazione di Fredrickson) quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche risulta essere inadeguata.

{PRODUCT NAME} è inoltre indicato per la riduzione dei livelli TC e LDL-C in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote come coadiuvante di altre terapie per la riduzione dei lipidi (ad esempio LDL-afèresi) o in caso tali terapie non siano disponibili”.

Prevenzione delle patologie cardiovascolari

Le modifiche proposte per il riassunto delle caratteristiche del prodotto sono basate sui dati degli studi ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm) e CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study). Le analogie tra i due studi clinici e le loro tempistiche di completamento hanno permesso un esame congiunto a sostegno di un'indicazione che propone di impiegare atorvastatina nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.

L'indicazione proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la prevenzione delle malattie cardiovascolari è in linea con la dicitura approvata dal CHMP il 20-23 marzo 2006 (CHMP/76062/2006) nel corso del deferimento ex articolo 6, paragrafo 12.

Il CHMP ha concordato la seguente formulazione:

“Prevenzione delle malattie cardiovascolari

Prevenzione di episodi cardiovascolari in pazienti considerati ad alto rischio di primo episodio cardiovascolare (vedere sezione 5.1), come coadiuvante alla correzione di altri fattori di rischio.”

Sezione 4.2 - Posologia e metodo di somministrazione

Non sono state apportate modifiche al dosaggio raccomandato per il trattamento dell'ipercolesterolemia per quanto concerne il regime di dosaggio iniziale e la titolazione della dose a intervalli di 4 settimane. Per l'indicazione di ipercolesterolemia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio propone la rimozione del testo aggiuntivo relativo alle linee guida. Dato

che le linee guida attuali per la terapia di riduzione dei lipidi sono soggette a variazioni continue, il CHMP concorda nel non ritenere utile fissare tali raccomandazioni nel testo informativo.

Per l'indicazione relativa alla prevenzione delle patologie cardiovascolari le informazioni sul dosaggio derivano dal riassunto delle caratteristiche del prodotto della procedura di mutuo riconoscimento.

Per quanto riguarda l'orario di assunzione del farmaco e l'assunzione di alimenti le informazioni derivano dal riassunto delle caratteristiche del prodotto della procedura di mutuo riconoscimento, in cui si consiglia di somministrare l'intera dose giornaliera in una sola volta, a qualsiasi ora, con o senza cibo.

Il CHMP ha concordato la seguente formulazione:

“Posologia

Prima di iniziare ad assumere {PRODUCT NAME} il paziente deve intraprendere un regime alimentare finalizzato alla riduzione del colesterolo, e deve continuare tale dieta per l'intero periodo di trattamento con {PRODUCT NAME}.

La dose deve essere personalizzata secondo i livelli LDL-C al basale, l'obiettivo della terapia e la risposta del paziente.

La dose iniziale è solitamente di 10 mg/die. L'aggiustamento del dosaggio deve avvenire a intervalli di 4 settimane o più. La dose massima è di 80 mg/die.

Ipercolesterolemia primaria e iperlipidemia combinata (mista)

La maggior parte dei pazienti risulta controllata con {PRODUCT NAME} 10 mg/die. La risposta terapeutica è evidente entro 2 settimane e la massima risposta terapeutica si ha entro 4 settimane. La risposta viene mantenuta nella terapia cronica.

Ipercolesterolemia familiare eterozigote

I pazienti devono iniziare con {PRODUCT NAME} 10 mg/die. Le dosi devono essere personalizzate e aggiustate ogni 4 settimane fino a 40 mg/die. In seguito, la dose può aumentare fino a un massimo di 80 mg/die oppure è possibile associare un sequestrante degli acidi biliari con 40 mg di atorvastatina una volta al giorno.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

Sono disponibili solo dati limitati (vedere la sezione 5.1).

La dose di atorvastatina nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote è compresa tra 10 e 80 mg/die (vedere la sezione 5.1). In questi pazienti atorvastatina deve essere usata sempre come coadiuvante di altre terapie per la riduzione dei lipidi (ad esempio LDL-afèresi) o in caso di indisponibilità di tali terapie.

Prevenzione delle patologie cardiovascolari

Gli studi di prevenzione primaria sono stati condotti con una dose di 10 mg/die. Per ottenere livelli di colesterolo (LDL) conformi alle attuali linee guida possono essere necessarie dosi maggiori.

Metodo di somministrazione

{PRODUCT NAME} viene somministrato per via orale. Ciascuna dose giornaliera di atorvastatina viene somministrata in una sola volta e può essere assunta in qualsiasi momento della giornata, con o senza cibo”.

Per quanto concerne le popolazioni speciali:

- Le informazioni derivate da uno studio sull'uso compassionevole in una popolazione di pazienti con ipercolesterolemia congenita omozigote sono state spostate alla sezione 5.1 come suggerito dal CHMP.

- Una revisione dei dati degli studi clinici del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha suscitato timori per la sicurezza del tessuto muscolare nella popolazione con insufficienza renale, mentre un riesame della letteratura medica ha suggerito che le statine possono essere usate con sicurezza in pazienti affetti da malattia renale cronica. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ritiene importante che il personale medico sia a conoscenza del potenziale aumento del rischio in questa popolazione e che i pazienti vengano monitorati in relazione agli effetti muscolo scheletrici. A tale scopo è stato inserito un riferimento incrociato alla sezione 4.4 relativo alle precauzioni riguardanti l'anamnesi di insufficienza renale come potenziale fattore di rischio per lo sviluppo di rabdomiolisi, con la raccomandazione di un monitoraggio accurato dei sintomi muscolari.
- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dato seguito alla richiesta del CHMP di includere nella sezione 4.2 una raccomandazione di cautela per i pazienti con insufficienza epatica, con riferimenti incrociati alle sezioni 4.4 e 5.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato.
- Le informazioni pediatriche attualmente esistenti negli Stati membri sono state armonizzate e incluse.

Il CHMP ha concordato la seguente formulazione:

“Insufficienza renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere la sezione 4.4).

Insufficienza epatica

{PRODUCT NAME} deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da insufficienza epatica (vedere le sezioni 4.4 e 5.2). {PRODUCT NAME} è controindicato in pazienti con patologie epatiche in atto (vedere la sezione 4.3).

Impiego negli anziani

Efficacia e sicurezza nei pazienti sopra i 70 anni alle dosi raccomandate sono simili a quelle riscontrate nella popolazione generale.

Uso pediatrico

L'uso pediatrico è riservato agli specialisti.

L'esperienza in campo pediatrico è limitata a un numero ridotto di pazienti (tra 4 e 17 anni) con grave dislipidemia, per esempio ipercolesterolemia familiare omozigote. La dose iniziale raccomandata in questa popolazione è di 10 mg di atorvastatina/die. La dose può essere aumentata fino a 80 mg/die, secondo la risposta e la tollerabilità. Non sono stati valutati dati sulla sicurezza nello sviluppo in questa popolazione”.

Le informazioni relative al trattamento concomitante con altri medicinali sono state incluse nella sezione 4.5.

Sezione 4.3 – Controindicazioni

La miopatia non è stata inclusa nell'elenco delle controindicazioni in quanto non si è concordato su controindicazioni relative alla miopatia nelle precedenti procedure ex art. 30 per pravastatina, simvastatina e fluvastatina. Il CHMP concorda con la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

È stata inclusa una controindicazione durante la gravidanza, l'allattamento e nelle donne potenzialmente fertili che non utilizzino appropriate misure contraccettive.

Le controindicazioni relative alle interazioni con altri farmaci non sono state incluse in questa sezione in quanto sono affrontate nella sezione 4.5.

Il CHMP ha concordato la seguente formulazione:

“{PRODUCT NAME} è controindicato:

- *nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o agli eccipienti di questo medicinale;*
- *nei pazienti con patologie epatiche in atto o persistenza inspiegabile di valori delle transaminasi sieriche superiori a tre volte il limite massimo dell'intervallo normale;*

- in gravidanza, durante l'allattamento e nelle donne potenzialmente fertili che non utilizzino appropriate misure contraccettive (vedere la sezione 4.6)".

Sezione 4.4 - Avvertenze e precauzioni speciali per l'impiego

L'elenco degli inibitori del CYP3A4 o inibitori del trasporto clinicamente rilevanti è stato ampliato con l'inclusione di inibitori per cui non sono disponibili dati di interazione, ma per i quali si può presumere un'interazione significativa, dato che si può prevedere un maggiore rischio per tutti i potenti inibitori del CYP3A4 o dell'OATP1B1. Su richiesta del CHMP sono state raccomandate dosi iniziali minori di atorvastatina per i potenti inibitori del CYP3A4 e dosi massime minori di atorvastatina per gli inibitori del CYP3A4 sia potenti che moderati. La sospensione temporanea di atorvastatina durante la terapia con acido fusidico è stata inclusa in linea con la variazione di tipo II della procedura di mutuo riconoscimento (DE/H/0109/001- 004/II/094). Come richiesto dal CHMP, il riferimento a nefazodone come terapia concomitante è stato rimosso.

Sezione 4.5 - Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Per le interazioni farmacocinetiche, sono state conservate le informazioni introduttive e sono state incluse le informazioni sull'interazione e le relative raccomandazioni cliniche come i valori di cut-off per raccomandazioni sul dosaggio speciali o di altro tipo. I quattro intervalli di cut-off proposti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio tengono conto del fatto che nell'intervallo posologico compreso tra 10 e 80 mg e nei dosaggi disponibili (10, 20, 40 e 80 mg) delle compresse di atorvastatina si verifica un aumento dell'esposizione AUC proporzionale alla dose. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito giustificazioni soddisfacenti per le raccomandazioni proposte sul dosaggio di atorvastatina, insieme agli specifici moltiplicatori di esposizione ad atorvastatina in caso di somministrazione associata con i farmaci interagenti. Su richiesta del CHMP sono state raccomandate dosi iniziali minori di atorvastatina per i forti inibitori del CYP3A4 e dosi massime minori di atorvastatina per gli inibitori del CYP3A4 sia potenti che moderati.

Le informazioni nella sezione 4.5 (testo e tabelle) sono state riorganizzate in modo tale che le interazioni tra farmaci siano ora raggruppate alla voce "Effetti dei farmaci somministrati in associazione su atorvastatina" o "Effetti di atorvastatina sui farmaci somministrati in associazione". Come richiesto dal CHMP, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha incluso estrapolazioni e informazioni relative al meccanismo.

Sezione 4.6 - Gravidanza e allattamento

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio propone di includere la controindicazione per le pazienti in gravidanza e allattamento e per le donne potenzialmente fertili che non utilizzino appropriate misure contraccettive con riferimento incrociato alla sezione 4.3 del riassunto delle caratteristiche del prodotto. Sono state incluse le informazioni riguardanti le rare segnalazioni di anomalie congenite in seguito ad esposizione a inibitori di HMG-CoA reduttasi. Non ci sono prove a sostegno di una specifica tempistica entro cui interrompere la terapia a base di atorvastatina prima del concepimento. Pertanto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha incluso questa dicitura nel riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato proposto.

Sezione 4.7 - Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La maggior parte dei mercati attualmente riporta la dicitura armonizzata proposta, che segue le linee guida relative al riassunto delle caratteristiche del prodotto del settembre 2009. Il testo armonizzato è identico all'attuale riassunto delle caratteristiche del prodotto approvato tramite procedura di mutuo riconoscimento.

Sezione 4.8 - Effetti indesiderati

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha esaminato i dati raccolti dai 17 studi clinici conclusi controllati con placebo e inclusi nel database degli studi clinici su atorvastatina dal 24 giugno 2008, data di inizio del riesame. La serie di dati raccolta comprende un totale di 16 066 pazienti, con durata mediana del trattamento pari a 53 settimane. L'interruzione per reazioni avverse si è verificata nel 5,2% dei pazienti sotto atorvastatina rispetto al 4,0% dei pazienti sotto placebo. I dati sono stati esaminati per tutti i dosaggi combinati (10-80 mg) vs placebo; gli eventi avversi sono stati raggruppati per categorie di apparati. Gli eventi avversi nel database sono stati mappati sui termini del dizionario MedDRA. Questo riesame ha identificato una serie di nuovi eventi avversi poi

aggiunti al CDS di atorvastatina e pertanto anche al riassunto delle caratteristiche del prodotto nonché variazioni di frequenza di eventi avversi già noti.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha accettato di riassegnare le ADR specificate alla relativa classificazione sistemica organica MedDRA (MedDRA SOC) come richiesto dal CHMP. Il CHMP ha accettato le modifiche alla formulazione di alcuni termini, nonché le giustificazioni per il mantenimento di altri.

In seguito all'accordo sulla dicitura relativa alla classe delle statine concluso dal PhVWP nel novembre 2009 il testo concordato è stato incluso. Dato che i termini "insonnia" e "incubi" sono già stati inclusi nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e "perdita di memoria" è presente come "amnesia", il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha ritenuto necessario aggiungere altri termini, per rispettare la dicitura PhVWP relativa alla classe delle statine; la proposta è stata accettata dal CHMP. Sono stati inoltre inclusi i restanti effetti indesiderati menzionati nella dicitura della classe delle statine PhVWP.

Sezione 4.9 – Sovradosaggio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di utilizzare per il riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato il testo del riassunto delle caratteristiche del prodotto della procedura di mutuo riconoscimento, in quanto la dicitura relativa al sovradosaggio nei riassunti delle caratteristiche del prodotto degli Stati membri è sostanzialmente identica all'attuale testo del riassunto delle caratteristiche del prodotto della procedura di mutuo riconoscimento.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Sezione 5.1 – Proprietà farmacodinamiche

Sono state incluse le sintesi degli studi sugli effetti di atorvastatina su aterosclerosi (studio REVERSAL), sindrome coronarica acuta (studio MIRACL), prevenzione delle patologie cardiovascolari (studi ASCOT-LLA e CARDS), ictus ricorrente (studio SPARCL). Sono state incluse in questa sezione anche le informazioni dello studio sull'uso compassionevole in una popolazione di pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote. Le informazioni sugli studi pediatrici non sono state incluse in questa procedura in quanto il deferimento pediatrico ex art. 29 non ha incidenza sul presente deferimento per armonizzazione ex art. 30. Le procedure sono indipendenti e i dati non verranno trasferiti tra le procedure.

Sezione 5.2 – Proprietà farmacocinetiche

Per il riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha usato il testo della procedura di mutuo riconoscimento, compresa la dicitura armonizzata proposta per popolazioni speciali come anziani, pazienti pediatrici, differenze di sesso, pazienti con insufficienza renale ed epatica e polimorfismo SLOC1B1 (e i relativi effetti sull'esposizione ad atorvastatina). I dati farmacocinetici per la popolazione pediatrica non sono disponibili.

Sezione 5.3 – Dati di sicurezza preclinici

Da studi condotti su animali si evidenzia che gli inibitori di HMG-CoA reduttasi possono influenzare lo sviluppo di embrioni o feti. In accordo con le linee guida relative al riassunto delle caratteristiche del prodotto del settembre 2009 è stata inclusa una dichiarazione breve e qualitativa sul profilo non clinico di sicurezza di atorvastatina.

Motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Le variazioni del medicinale atorvastatina calcio in compresse film rivestite, piccole, rotonde sono documentate in modo completo e il CHMP considera accettabili le modifiche proposte in relazione all'armonizzazione.

Le principali aree di discordanza indicate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono relative a indicazioni, posologia, avvertenze speciali e precauzioni per l'uso, interazione con altri medicinali, gravidanza e allattamento, effetti indesiderati, proprietà farmacodinamiche, proprietà farmacocinetiche e dati di sicurezza preclinici. In relazione a tali aree principali il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato dati e argomentazioni di supporto che il CHMP ha valutato e considerato accettabili. Il CHMP ha accettato il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo armonizzati risultanti.

Considerato che

- scopo del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati in base alla documentazione presentata e alla discussione scientifica in seno al comitato;

il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio, per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III per Lipitor e denominazioni associate (vedere Allegato I).