

II priedas

Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir rekomendacijos iš dalies pakeisti preparato charakteristikų santrauką, ženklimą ir pakuotės lapelį pagrindas

Mokslinės išvados

Lipitor ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio įvertinimo bendroji santrauka

- **Kokybės klausimai**

Vaistinio preparato – nedidelių apvalios formos plėvele dengtų atorvastatino kalcio tablečių – rinkodaros teisės sąlygų pakeitimai yra išsamiai pagrįsti dokumentais ir Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) nusprendė, kad pasiūlyti pakeitimai, susiję su informacinių dokumentų teksto suderinimu, yra priimtini. Be to, nuspręsta, kad pasiūlymas dėl pakeitimų, susijusių su didelėmis ovaliomis tabletėmis, taip pat priimtinas.

- **Veiksmingumo ir saugumo klausimai**

Klinikinė informacija

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

Hipercholesterolemija

Rinkodaros teisės turėtojo pateiktam pasiūlymui dėl hipercholesterolemijos indikacijų iš esmės pritarta, išskyrus pasiūlymą į skyrių įtraukti šią formuluotę: „Be to, Lipitor didina DTL cholesterolio koncentraciją ir mažina MTL ir DTL bei bendro cholesterolio ir DTL koncentracijos santykį“. CHMP nepritarė šiai formuluotei dėl to, kad sumažėjusią DTL koncentraciją naudoti kaip pakaitinį širdies ir kraujagyslių sistemos ligos žymenį nepriimtina.

CHMP pritarė šiai formuluotei:

Hipercholesterolemija

„{PREPARATO PAVADINIMAS} skiriamas pirmine hipercholesterolemija, įskaitant šeiminę hipercholesterolemiją (heterozigotiniu variantu) arba kombinuotąją (mišriąją) hiperlipidemiją (atitinka II ari IIb tipus pagal Fredriksono klasifikaciją), sergantiems pacientams, kaip papildoma priemonė kartu su dieta padidėjusiai bendro cholesterolio (bendro Ch), MTL cholesterolio (MTL Ch), apolipoproteino B ir trigliceridų koncentracijai sumažinti, kai dieta ir kitos nemedikamentinės priemonės yra nepakankamai veiksmingos.

Taip pat {PREPARATO PAVADINIMAS} skiriamas homozigotine šeimine hipercholesterolemija sergantiems pacientams bendro Ch ir MTL koncentracijai mažinti, kaip papildoma priemonė kartu su kitomis gydymo priemonėmis lipidų koncentracijai mažinti (pvz., MTL afereze) arba jeigu nėra galimybės vartoti tokias gydymo priemones.“

Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos profilaktika

Siūlomi preparato charakteristikų santraukos pakeitimai grindžiami duomenimis, kurie gauti atlikus tyrimus ASCOT-LLA (angl. *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm*) ir CARDS (angl. *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*). Dėl šių dviejų klinikinių tyrimų panašumų ir tyrimų užbaigimo laiko buvo galima atlikti bendrą apžvalgą atorvastatino širdies ir kraujagyslių sistemos ligos profilaktikos indikacijai pagrįsti.

Rinkodaros teisės turėtojo pasiūlyta širdies ir kraujagyslių sistemos ligos profilaktikos indikacija neprieštarauja formuluotei, dėl kurios CHMP susitarė 2006 m. kovo 20–23 d. (CHMP/76062/2006) 6 straipsnio 12 dalyje numatytos kreipimosi procedūros metu.

CHMP pritarė šiai formuluotei:

„Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos profilaktika

Pacientams, kurie priskiriami didelės pirmo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimo (žr. 5.1 skyrių) rizikos grupei, taikoma širdies ir kraujagyslių sistemos ligos profilaktika, kuri skiriama kaip papildoma priemonė kitiems rizikos faktoriams koreguoti.“

4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo metodas

Rekomendacijos dėl preparato dozavimo gydant hipercholesterolemiją, susijusios su pradiniu preparato dozavimo režimu ir dozės titravimu 4 savaitių intervalu, nekeičiamos. Dėl hipercholesterolemijos indikacijos, rinkodaros teisės turėtojas siūlo išbraukti šalia gairių pateikiamą papildomą tekstą. Kadangi dabartinės gairės dėl lipidų koncentracijos mažinimo terapijos nuolat keičiamos, CHMP nutarė, kad taisyti tokias rekomendacijas informaciniuose tekstuose nebūtų tikslinga.

Dėl indikacijos, susijusios su širdies ir kraujagyslių sistemos ligos profilaktika, informacija apie preparato dozavimą paimta iš savitarpio pripažinimo procedūros metu patvirtintos (SPP) preparato charakteristikų santraukos.

Dėl vaistinio preparato vartojimo laiko ir valgio, informacija paimta iš SPP preparato charakteristikų santraukos, kurioje rekomenduojama visą preparato paros dozę suvartoti iš karto bet kuriuo paros metu su maistu arba be jo.

CHMP pritarė šiai formulotei:

„Dozavimas

Prieš vartojant {PREPARATO PAVADINIMAS}, pacientui reikia skirti įprastą dietą cholesterolio koncentracijai mažinti, kurios reikėtų laikytis viso gydymo { PREPARATO PAVADINIMAS} metu.

Preparato dozę reikėtų parinkti individualiai, atsižvelgiant į MTL Ch koncentraciją gydymo pradžioje, terapijos tikslą ir gydymo poveikį pacientui.

Įprasta pradinė dozė yra 10 mg kartą per parą. Preparato dozę reikėtų koreguoti 4 arba daugiau savaitių intervalu. Didžiausia dozė – 80 mg kartą per parą.

Pirminė hipercholesterolemija ir kombinuotoji (mišrioji) hiperlipidemija

Daugumai pacientų pakanka 10 mg {PREPARATO PAVADINIMAS} per parą lipidų koncentracijai kontroliuoti. Terapinis poveikis pasireiškia per 2 savaites, o didžiausias terapinis poveikis paprastai pasiekiamas per 4 savaites. Poveikis palaikomas taikant ilgalaikę terapiją.

Heterozigotinė šeiminė hipercholesterolemija

Pacientų gydymą reikėtų pradėti nuo 10 mg {PREPARATO PAVADINIMAS} per parą. Preparato dozes reikėtų parinkti individualiai ir koreguoti kas 4 savaites, preparato dozę didinant iki 40 mg per parą. Vėliau preparato dozę galima padidinti iki didžiausios 80 mg paros dozės arba kartu su 40 mg atorvastatino kartą per parą galima skirti tulžies rūgščių sekvestranto.

Homozigotinės šeiminės hipercholesterolemija

Duomenų nedaug (žr. 5.1 skyrių).

Homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija sergantiems pacientams skiriama 10–80 mg atorvastatino paros dozė (žr. 5.1 skyrių). Šiems pacientams atorvastatiną reikėtų skirti kaip papildomą priemonę kartu su kitomis gydymo priemonėmis lipidų koncentracijai mažinti (pvz., MTL afereze) arba jeigu nėra galimybės vartoti tokias gydymo priemones.

Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos profilaktika

Atliekant pirminės profilaktikos tyrimus, pacientams buvo skiriama 10 mg paros dozė. Siekiant sumažinti (MTL) cholesterolio koncentraciją atsižvelgiant į dabartines gaires....., pacientams gali tekti skirti didesnes preparato dozes.

Vartojimo būdas

{PREPARATO PAVADINIMAS} vartojamas per burną. Reikia suvartoti visą atorvastatino paros dozę iš karto ir ją galima vartoti bet kuriuo paros metu su maistu arba be jo."

Dėl specialiųjų populiacijų:

- CHMP siūlymu, informacija, gauta atlikus homozigotine šeimine hipercholesterolemija sergančių pacientų populiacijos labdaringo vartojimo tyrimą, perkelta į 5.1 skyrių.

- Peržiūrėjus rinkodaros teisės turėtojo klinikinių tyrimų duomenis, inkstų sutrikimų turinčių pacientų populiacijoje nenustatyta jokio pavojaus dėl neigiamo preparato poveikio raumenimis, o iš medicininės literatūros apžvalgos matyti, kad lėtine inkstų liga sergantiems pacientams vartoti statinus yra saugu. Rinkodaros teisės turėtojas nusprendė, jog svarbu, kad gydytojai žinotų apie galimą padidėjusią riziką gydant šią pacientų populiaciją ir stebėtų šiuos pacientus dėl galimo gydymo poveikio kaulams ir raumenims, todėl tekstas papildytas nuoroda į 4.4 skyrių, kurioje pateikiama įspėjamoji informacija, susijusi su paciento inkstų veiklos sutrikimu, kuris gali būti rbdmiolizės rizikos veiksnys, ir rekomenduota atidžiau stebėti su raumenimis susijusius simptomus.

- Rinkodaros teisės turėtojas atsižvelgė į CHMP prašymą į 4.2 skyrių įtraukti įspėjamąją rekomendaciją inkstų veiklos sutrikimų turintiems pacientams kartu su nuorodomis į suderintos preparato charakteristikų santraukos 4.4 ir 5.2 skyrius.

- Valstybėse narėse šiuo metu yra sukaupta informacijos apie preparato skyrimą vaikams, kuri buvo suderinta ir įtraukta į informacinių dokumentų tekstą.

CHMP pritarė šiai formulotei:

*„Inkstų veiklos sutrikimas
Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 skyrių).*

*Kepenų veiklos sutrikimas
Kepenų veiklos sutrikimų turintiems pacientams {PREPARATO PAVADINIMAS} reikėtų vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). {PREPARATO PAVADINIMAS} negalima vartoti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga (žr. 4.3 skyrių).*

*Skyrimas senyvo amžiaus žmonėms
Preparato veiksmingumas ir saugumas vyresniems kaip 70 metų pacientams, vartojantiems rekomenduojamas preparato dozes, yra panašus į jo veiksmingumą ir saugumą bendrojoje populiacijoje.*

*Skyrimas vaikams
Preparatą vaikams gali skirti tik specialistai.*

Šiuo preparatu gydyta nedaug sunkios formos dislipidemijomis, pvz., homozigotine šeimine hipercholesterolemija, sergančių vaikų (4–17 metų). Rekomenduojama pradinė paros dozė šioje populiacijoje yra 10 mg atorvastatino. Paros dozę galima didinti iki 80 mg, atsižvelgiant į gydymo poveikį ir toleravimą. Su raida susiję saugumo duomenys šioje populiacijoje neįvertinti.

Informacija apie tuo pat metu taikomą gydymą kitais vaistiniais preparatais įtraukta į 4.5 skyrių.

4.3 skyrius. Kontraindikacijos

Miopatija neįtraukta į kontraindikacijų sąrašą, kadangi ankstesnių 30 straipsnyje numatytų procedūrų dėl pravastino, simvastatino ir fluvastatino metu nebuvo pritarta nė vienai su miopatija susijusiai kontraindikacijai. CHMP pritarė rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymui.

Į skyrių įtraukta kontraindikacija, susijusi su preparato vartojimu nėštumo ir žindymo laikotarpiu ir jo skyrimu vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja tinkamų apsaugos nuo nėštumo priemonių.

Kontraindikacijos, susijusios su vaistų sąveika, neįtrauktos į šį skyrių, nes jos pateikiamos 4.5 skyriuje.

CHMP pritarė šiai formulotei:
„{PREPARATO PAVADINIMAS} negalima vartoti pacientams:

- kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai kitai sudėtinei šio vaistinio preparato medžiagai;

- kurie serga aktyvia kepenų liga arba kuriems nustatyta dėl nepaaiškinamos priežasties nuolat padidėjusi, daugiau kaip 3 kartus viršutinę normos ribą viršijanti transaminazės koncentracija kraujo serume;

- nėštumo ir žindymo laikotarpiu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja tinkamų apsaugos nuo nėštumo priemonių (žr. 4.6 skyrių)."

4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kadangi vartojant visus stiprius CYP3A4 arba OATP1B1 inhibitorius, galima tikėtis padidėjusios rizikos, klinikiniu požiūriu svarbių CYP3A4 inhibitorių arba pernešėjų inhibitorių sąrašas papildytas inhibitoriais, apie kuriuos sąveikos duomenų nėra, tačiau kurie, manoma, gali lemti reikšmingą preparatų sąveiką. CHMP prašymu, rekomenduojama vartojant stiprius CYP3A4 inhibitorius sumažinti pradinės atorvastatino dozes, o vartojant stiprius ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius – didžiausias atorvastatino dozes. Atsižvelgiant į pagal savitarpio pripažinimo procedūrą patvirtintą II tipo pakeitimą (DE/H/0109/001- 004/II/094), į skyrių įtraukta rekomendacija taikant fusido rūgšties terapiją laikinai nutraukti gydymą atorvastatinu. CHMP prašymu, išbraukta nuoroda į nefazodoną kaip gretutinę gydymo priemonę.

4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Dėl farmakokinetinės sąveikos, tekste palikta įvadinė informacija ir skyrius papildytas informacija apie farmakokinetinę sąveiką bei įtraukta susijusi klinikinė rekomendacija, pvz., kirpinio vertės esant specialioms rekomendacijoms dėl preparato dozavimo ar kitoms rekomendacijoms. Keturi rinkodaros teisės turėtojo siūlomi kirpinio intervalai apima dozę atitinkantį poveikio didėjimą plote po kreive (AUC) 10–80 mg atorvastatino dozių intervale ir esamų stiprumų (10, 20, 40 ir 80 mg) atorvastatino tabletes. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė pakankamai duomenų, siekdamas pagrįsti siūlomas rekomendacijas dėl atorvastatino dozavimo, susijusias su specifiniu keliais kartais didėjančiu atorvastatino poveikiu, jį skiriant kartu su vaistiniais preparatais, su kuriais jis sąveikauja. CHMP prašymu, vartojant stiprius CYP3A4 inhibitorius, rekomenduojama skirti mažesnes pradinės atorvastatino dozes, o vartojant stiprius ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius – mažesnes didžiausias atorvastatino dozes.

4.5 skyriaus informacija (teksto ir lentelių formatais) buvo pertvarkyta, t. y. informacija apie preparato sąveiką su kitais vaistais dabar nurodyta dalyje „Kartu skiriamų vaistinių preparatų poveikis atorvastatinui“ arba „Atorvastatino poveikis kartu skiriamiems vaistiniams preparatams“. CHMP prašymu, rinkodaros teisės turėtojas įtraukė mechanistinę informaciją ir ekstrapoliacijas.

4.6 skyrius. Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Rinkodaros teisės turėtojas siūlo į skyrių įtraukti kontraindikaciją, susijusią su nėščiosiomis, žindydėmis ir vaisingo amžiaus moterimis, kurios nenaudoja tinkamų apsaugos nuo nėštumo priemonių, kartu su nuoroda į preparato charakteristikų santraukos 4.3 skyrių. Į skyrių įtraukta informacija apie tai, kad pranešimai apie pacientėms, kurios vartojo HMG-CoA reduktazės inhibitorių, gimusių vaikų apsigimimus yra reti. Įrodymų, kuriais būtų galima pagrįsti tam tikrą laiką, iki kurio reikėtų nutraukti gydymą atorvastatinu prieš pastojant, nėra. Todėl rinkodaros teisės turėtojas neįtraukė šios formuluotės į siūlomą suderintą preparato charakteristikų santrauką.

4.7 skyrius. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Daugumoje rinkų šiuo metu naudojama siūloma suderinta formuluotė, kuri neprieštarauja 2009 m. rugsėjo mėn. preparato charakteristikų santraukos gairėms. Suderintas tekstas yra identiškas šiuo metu pagal SPP patvirtintai preparato charakteristikų santraukai.

4.8 skyrius. Nepageidaujamas poveikis

Rinkodaros teisės turėtojas peržiūrėjo iki 2008 m. birželio 24 d., kai peržiūra buvo inicijuota, atorvastatino klinikinių tyrimų duomenų bazėje sukauptus 17 placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenis. Šiuose apžvelgtuose tyrimuose dalyvavo 16 066 pacientai, kurie buvo gydomi vidutiniškai 53 savaites. Dėl nepageidaujamo poveikio gydymą teko nutraukti 5,2 % atorvastatiną vartojusių pacientų ir 4,0 % pacientų, kuriems buvo skirtas placebo. Buvo peržiūrėti visų dozių (10–80 mg) ir placebo palyginamieji duomenys, o nepageidaujami reiškiniai suskirstyti į grupes pagal organų sistemų kategorijas. Visi nepageidaujami reiškiniai į duomenų bazę įtraukti pagal MedDRA žodinio terminus. Atlikus šią peržiūrą, nustatyti keli nauji nepageidaujami reiškiniai, kuriais buvo papildyta atorvastatino

CDS, o kartu – ir jo preparato charakteristikų santrauka, ir pakeistas kelių esamų nepageidaujamų reiškinių dažnis.

Rinkodaros teisės turėtojas sutiko, CHMP prašymu, perkelti nustatytas nepageidaujamas reakcijas į vaistą prie pirminių MedDRA organų sistemų klasių. CHMP pritarė tam tikrų terminų pakeistai formuluotei bei argumentams, dėl kurių nuspręsta palikti tam tikrus kitus terminus.

Į tekstą įtraukta 2009 m. lapkričio mėn. Farmakologinio budrumo darbo grupės (PhVWP) patvirtinta statinų klasės formuluotė. Kadangi „nemiga“ ir „košmarai“ jau buvo įtraukti į preparato charakteristikų santrauką, o „atminties praradimas“ yra tas pats, kaip „amnezija“, rinkodaros teisės turėtojas nusprendė, kad papildomi terminai nebūtini, kad tekstas atitiktų PhVWP statinų klasės formuluotės kriterijus, ir CHMP šiam siūlymui pritarė. Kiti PhVWP statinų klasės formuluotėje minimi nepageidaujami reiškiniai taip pat buvo įtraukti į šį skyrių.

4.9 skyrius. Perdozavimas

Rinkodaros teisės turėtojas panaudojo SPP preparato charakteristikų santraukos tekstą kaip siūlomą suderintą preparato charakteristikų santraukos tekstą, kadangi informacijos apie perdozavimą formuluotė valstybių narių preparato charakteristikų santraukose iš esmės nesiskiria nuo dabartinio SPP preparato charakteristikų santraukos teksto.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 skyrius. Farmakodinaminės savybės

Į skyrių įtrauktos atorvastatino poveikio aterosklerozei (tyrimas REVERSAL), ūminiam koronariniam sindromui (tyrimas MIRACL) bei širdies ir kraujagyslių sistemos ligos (tyrimai ASCOT-LLA ir CARDS) ir pasikartojančio insulto profilaktikai (tyrimas SPARCL) tyrimų santraukos. Į šį skyrių taip pat įtraukta informacija apie homozigotinę šeimine hipercholesterolemija sergančių pacientų populiacijos labdaringo vartojimo tyrimą. Informacija apie vaikų tyrimus nebuvo įtraukta į šią procedūrą, nes 29 straipsnyje numatyta kreipimosi procedūra dėl vaikų indikacijos neturi įtakos šiai 30 straipsnyje numatytai kreipimosi procedūrai dėl suderinimo. Tai yra nesusijusios procedūros ir nėra į vieną, nėra į kitą procedūrą šie duomenys nebus įtraukti.

5.2 skyrius. Farmakokinetinės savybės

Rinkodaros teisės turėtojas panaudojo SPP patvirtintą preparato charakteristikų santraukos tekstą kaip suderintą preparato charakteristikų santrauką, įskaitant siūlomą suderintą formuluotę, susijusią su specialiosiomis populiacijomis, kaip antai senyvo amžiaus žmonėmis, pediatrija, lyčių skirtumais, pacientais, kuriems nustatytas inkstų ir kepenų nepakankamumas ir SLOC1B1 polimorfizmas (ir jo poveikiu atorvastatino poveikiui). Duomenų apie preparato farmakokinetines savybes vaikų populiacijoje nesukaupta.

5.3 skyrius. Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atlikus tyrimus su gyvūnais, gauta įrodymų, kad HMG-CoA reduktazės inhibitoriai gali turėti įtakos embriono arba vaisiaus vystymuisi. Atsižvelgiant į 2009 m. rugsėjo mėn. preparato charakteristikų santraukos gaires, į skyrių įtraukta glausta kokybinė informacija, susijusi su neklinikiniais tyrimų metu nustatytomis atorvastatino saugumo charakteristikomis.

Rekomendacijos iš dalies pakeisti preparato charakteristikų santrauką, ženklimą ir pakuotės lapelį pagrindas

Vaistinio preparato – nedidelių apvalios formos plėvele dengtų atorvastatino kalcio tablečių – rinkodaros teisės sąlygų pakeitimai yra išsamiai pagrįsti dokumentais ir CHMP nusprendė, kad pasiūlyti pakeitimai, susiję su informacinių dokumentų teksto suderinimu, yra priimtini.

Pagrindinės nesuderintos sritys, kurių ėmėsi rinkodaros teisės turėtojas, buvo susijusios su preparato indikacija, dozavimu, specialiaisiais įspėjimais ir atsargumo priemonėmis, sąveika su kitais vaistiniais preparatais, nėštumo ir žindymo laikotarpiu, nepageidajamu poveikiu, farmakodinaminėmis

savybėmis, farmakokinetinėmis savybėmis ir ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenimis. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė su šiomis pagrindinėmis sritimis susijusius patvirtinamuosius duomenis ir argumentus, kuriuos CHMP įvertino ir pripažino priimtinais. CHMP patvirtino parengtą suderintą preparato charakteristikų santraukos, ženklinimo ir pakuotės lapelio tekstą.

Kadangi

- kreipimosi procedūra buvo susijusi su preparato charakteristikų santraukos, ženklinimo ir pakuotės lapelio suderinimu;
- rinkodaros teisės turėtojų pateikti preparatų charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis įvertinti atsižvelgiant į pateiktus dokumentus ir komitete įvykusią mokslinę diskusiją;

CHMP rekomendavo iš dalies pakeisti Lipitor ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis pateikiami III priede, rinkodaros teises.