

## **II pielikums**

***Zinātniskie secinājumi un pamatojums grozījumiem zāļu aprakstā, marķējuma tekstā un lietošanas instrukcijā Eiropas Zāļu aģentūras skatījumā***

## Zinātniskie secinājumi

### ***Lipitor un sinonimisku nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums***

- **Kvalitātes jautājumi**

Izmaiņas atorvastatīna kalcija sāls mazu apaļu apvalkoto tablešu dokumentācijā ir plaši dokumentētas, un saskaņošanas nolūkā ierosinātos grozījumus CHMP uzskata par pieņemamiem. Arī ierosinājumu veikt izmaiņas lielo ovālo tablešu dokumentācijā uzskata par pieņemamu.

- **Efektivitātes un drošības jautājumi**

#### **Klīniskā informācija**

#### **4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas**

##### **Hiperholesterinēmija**

Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājums par hiperholesterinēmijas indikācijām galvenokārt tika atbalstīts, izņemot ierosinājumu iekļaut šādu formulējumu: "Lipitor palielina arī ABL holesterīna līmeni un pazemina ZBL/ABL un kopējā holesterīna/ABL attiecību." CHMP to neapstiprināja, jo zemu ABL līmeni neuzskata par kardiovaskulāras slimības surrogātmarķieri.

CHMP apstiprināja šādu formulējumu:

##### "Hiperholesterinēmija

*"{LĪDZEKĻA NOSAUKUMS} ir indicēts kā papildlīdzeklis diētai, lai pazeminātu paaugstinātu kopējā holesterīna (kopējā H), ZBL holesterīna (ZBL H), apolipoproteīna B un triglicerīdu līmeni pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju, tostarp ģimenes hiperholesterinēmiju (heterozigotu formu) vai kombinētu (jauktu) hiperlipidēmiju (kas atbilst IIa un IIb tipam saskaņā ar Fredriksona klasifikāciju), ja atbildes reakcija pret diētu un citiem nefarmakoloģiskiem pasākumiem nav pietiekama.*

*{LĪDZEKĻA NOSAUKUMS} indicēts arī kopējā H un ZBL H daudzuma mazināšanai pacientiem ar homozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju kā papildlīdzeklis citiem lipīdu līmeni pazeminošiem terapijas veidiem (piemēram, ZBL aferēzei) vai gadījumos, kad šāda ārstēšana nav pieejama."*

##### **Kardiovaskulāras slimības profilakse**

Ierosinātās izmaiņas zāļu aprakstā pamatotas ar *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA)* pētījuma un *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)* pētījuma datiem. Abu klīnisko pētījumu līdzība, kā arī pētījumu pabeigšanas laiks ļāva veikt vienotu pārskatu, lai atbalstītu atorvastatīna indikāciju kardiovaskulāras slimības profilaksē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātā indikācija kardiovaskulāras slimības profilaksei atbilst CHMP 2006. gada 20.–23. marta atbilstoši 6. panta 12. punktam veiktās pārskatīšanas procedūras laikā apstiprinātam formulējumam.

CHMP apstiprināja šādu formulējumu:

##### "Kardiovaskulāras slimības profilakse

*Kardiovaskulāru traucējumu profilakse pacientiem, kuriem ir augsts pirmā kardiovaskulārā traucējuma risks (skatīt 5.1. apakšpunktu), kā papildlīdzeklis citu riska faktoru korekcijai."*

#### **4.2. apakšpunkts – Devas un lietošanas veids**

Nav veiktas izmaiņas ieteikumos par devām hiperholesterinēmijas ārstēšanai attiecībā uz sākumdevas shēmu un devas titrēšanu ar četrām nedēļu starplaiku. Hiperholesterinēmijas indikācijai reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosina izņemt papildu tekstu par vadlīnijām. Tā kā pašlaik spēkā esošās lipīdu līmeni pazeminošās terapijas vadlīnijas tiek nepārtraukti mainītas, CHMP piekrita, ka nebūtu lietderīgi fiksēt šādu ieteikumu informatīvos tekstos.

Attiecībā uz indikāciju kardiovaskulārās slimības profilaksei informācija par devām ir ņemta no savstarpējās atzišanas procedūras zāļu apraksta.

Attiecībā uz zāļu lietošanas un maltīšu laiku informācija ir ņemta no savstarpējās atzišanas procedūras zāļu apraksta, kur ieteikts katru dienas devu lietot vienā reizē un jebkurā dienas laikā ēšanas laikā vai neatkarīgi no maltītes.

CHMP apstiprināja šādu formulējumu:

#### "Devas

*Pacientam pirms {LĪDZEKĻA NOSAUKUMS} lietošanas jāievēro standarta holesterīna līmeni pazeminoša diēta un tā jāturpina ievērot ārstēšanas laikā ar {LĪDZEKĻA NOSAUKUMS}.*

*Deva jānosaka individuāli atbilstoši sākotnējam ZBL-H līmenim, terapijas mērķim un pacienta atbildes reakcijai.*

*Parastā sākumdeva ir 10 mg vienreiz dienā. Deva jāpielāgo ar četru nedēļu vai ilgākiem starplaikiem. Maksimālā deva ir 80 mg vienreiz dienā.*

#### Primāra hiperholesterinēmija un kombinēta (jaukta) hiperlipidēmija

*Lielākai daļai pacientu stāvokli izdodas kontrolēt, lietojot {LĪDZEKĻA NOSAUKUMS} 10 mg vienreiz dienā. Terapeitiskā atbildes reakcija ir redzama divu nedēļu laikā, un maksimālā terapeitiskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta četru nedēļu laikā. Atbildes reakcija ilgstošas terapijas laikā saglabājas.*

#### Heterozigotiska ģimenes hiperholesterinēmija

*Pacientiem terapija jāsāk, lietojot 10 mg {LĪDZEKĻA NOSAUKUMS} dienā. Deva jānosaka individuāli un jāpielāgo reizi cetrās nedēļās līdz 40 mg dienā. Pēc tam devu var palielināt līdz maksimālajai devai 80 mg dienā vai žultsskābju sekvestrantu var kombinēt ar 40 mg atorvastatīna vienreiz dienā.*

#### Homozigota ģimenes hiperholesterinēmija

*Pieejams ierobežots datu apjoms (skatīt 5.1. apakšpunktu).*

*Atorvastatīna deva pacientiem ar homozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju ir 10–80 mg dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šiem pacientiem atorvastatīns jālieto kā papildlīdzeklis citiem lipīdu līmeni pazeminošiem ārstēšanas veidiem (piemēram, ZBL aferēzes gadījumā) vai gadījumos, kad šāda ārstēšana nav pieejama.*

#### Kardiovaskulāras slimības profilakse

*Primārās profilakses pētījumos deva bija 10 mg dienā. Lai sasniegtu (ZBL) holesterīna līmeni, kas atbilst spēkā esošām vadlīnijām, var būt nepieciešams lietot lielāku devu.*

#### Lietošanas veids

*{LĪDZEKĻA NOSAUKUMS} ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Katru atorvastatīna dienas devu lieto vienā reizē un to var lietot jebkurā dienas laikā kopā ar maltīti vai neatkarīgi no tās."*

Attiecībā uz īpašām pacientu grupām

- Informācija, kas iegūta līdzcietīgas lietošanas pētījumā homozigotas ģimenes hiperholesterinēmijas pacientiem, pēc CHMP ieteikuma pārvietota uz 5.1. apakšpunktu.

- Reģistrācijas apliecības īpašnieka sagatavotais klīnisko pētījumu datu pārskats neatklāja bažas par muskuļu drošību cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem, un medicīniskās literatūras pārskats liecināja, ka statīnus var droši lietot pacientiem ar hronisku nieru slimību (HNS). Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja, ka ir svarīgi, lai ārsti būtu informēti par iespējamo riska palielinājumu šajā grupā un uzraudzītu, vai šiem pacientiem nerodas ietekme uz skeleta muskuļiem, un pievienoja krustenisku atsauci uz 4.4. apakšpunktu, kurā sniegta informācija par piesardzības pasākumiem pacientiem, kuriem anamnēzē ir nieru darbības traucējumi kā iespējams rabdomiolīzes riska faktors un ieteikums stingrāk uzraudzīt muskuļu simptomus.

- Reģistrācijas apliecības īpašnieks ievēroja CHMP lūgumu iekļaut ieteikumu par piesardzības ievērošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem 4.2. apakšpunktā ar krustenisku atsauci uz 4.4. un 5.2. apakšpunktu saskaņotajā zāļu aprakstā.

- Dalībvalstīs pašlaik ir pieejama informācija par lietošanu bērniem, un tā tika saskaņota un iekļauta.

CHMP apstiprināja šādu formulējumu:

*"Nieru darbības traucējumi  
Deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu).*

*Aknu darbības traucējumi*

*{LĪDZEKĻA NOSAUKUMS} piesardzīgi jālieto pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). {LĪDZEKĻA NOSAUKUMS} ir kontraindicēts pacientiem ar aktīvu aknu slimību (skatīt 4.3. apakšpunktu).*

*Lietošana gados vecākiem cilvēkiem*

*Efektivitāte un drošība tiem pacientiem pēc 70 gadu vecuma, kuri lieto ieteicamās devas, ir līdzīgi kā vispārējā populācijā.*

*Pediatriskā populācija*

*Šīs zāles bērniem drīkst dot tikai speciālisti.*

*Pieredze par lietošanu bērniem ir tikai par nelielu skaitu pacientu (4–17 gadu vecumā) ar smagām dislipidēmijām, piemēram, homozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju. Ieteicamā sākumdeva šai pacientu grupai ir 10 mg atorvastatīna dienā. Devu var palielināt līdz 80 mg dienā atbilstoši atbildes reakcijai un panesamībai. Drošības dati par ietekmi uz attīstību šajā populācijā nav novērtēti."*

Informācija par vienlaikus ārstēšanu ar citām zālēm ir norādīta 4.5. apakšpunktā.

#### **4.3. apakšpunkts – Kontraindikācijas**

Miopātija nav iekļauta kontraindikāciju sarakstā, jo iepriekšējās saskaņā ar 30. pantu veiktajās procedūrās pravastatīnam, simvastatīnam un fluvastatīnam miopātiju neatzina par kontraindikāciju. CHMP piekrita reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumam.

Iekļāva kontraindikācijas pacientēm grūtniecības laikā, zīdīšanas periodā un tām sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto piemērotus kontracepcijas līdzekļus.

Kontraindikācijas attiecībā uz zāļu mijiedarbību šajā apakšpunktā neiekļāva, jo tās ir norādītas 4.5. apakšpunktā.

CHMP apstiprināja šādu formulējumu:

*"{LĪDZEKĻA NOSAUKUMS} ir kontraindicēts pacientiem:*

*- ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai kādu no šo zāļu palīgvielām;*

*- kuriem ir aktīva aknu slimība vai neizskaidrots pastāvīgs seruma transamināžu līmeņa palielinājums, kas trīs reizes pārsniedz normas augšējo robežu;*

*- grūtniecības laikā, zīdīšanas periodā un reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras nelieto piemērotus kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.6. apakšpunktu).*

#### **4.4. apakšpunkts – Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Klīniski nozīmīgu CYP3A4 inhibitoru vai transportvielu inhibitoru sarakstu vispārināja, iekļaujot inhibitorus, par kuriem nav pieejami mijiedarbības dati, bet kuriem iespējama nozīmīga mijiedarbība, jo palielināts risks paredzams visiem spēcīgiem CYP3A4 vai OATP1B1 inhibitoriem. Saskaņā ar CHMP lūgumu ieteikts lietot mazāku atorvastatīna sākumdevu kopā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem vai mazākas maksimālās atorvastatīna devas vienlaikus ar spēcīgiem un vidēji stipriem CYP3A4 inhibitoriem. Saskaņā ar II tipa savstarpējās atzīšanas procedūras izmaiņām iekļāva informāciju par īslaicīgu atorvastatīna lietošanas pārtraukšanu ārstēšanas laikā ar fuzidīnskābi (DE/H/0109/001-004/II/094). Pēc CHMP lūguma tika noņemta atsaucē uz nefazodonu kā vienlaikus ārstēšanas līdzekli.

#### **4.5. apakšpunkts – Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Attiecībā uz farmakokinētisko mijiedarbību tekstā saglabāta ievadinformācija un iekļauta informācija par mijiedarbību un atbilstošais klīniskais ieteikums, piemēram, robežvērtības īpašiem ieteikumiem par devām vai citi ieteikumi. Nosakot četrus reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātos robeždiapazonus, ņemta vērā devai proporcionāla *AUC* palielināšanās, lietojot 10–80 mg atorvastatīna devas un pieejamo stiprumu (10, 20, 40 un 80 mg) atorvastatīna tabletes. Reģistrācijas apliecības īpašnieks sniedza pietiekamu pamatojumu ierosinātajiem atorvastatīna dozēšanas ieteikumiem saistībā ar specifisku atorvastatīna iedarbības palielināšanos, vairākas reizes lietojot vienlaikus ar zālēm, kam raksturīga mijiedarbība. Saskaņā ar *CHMP* lūgumu ieteikts lietot mazāku atorvastatīna sākumdevu kopā ar spēcīgiem *CYP3A4* inhibitoriem vai mazākas maksimālās atorvastatīna devas vienlaikus ar spēcīgiem un vidēji stipriem *CYP3A4* inhibitoriem.

Pārkārtoja 4.5. apakšpunktā iekļauto informāciju (tekstu un tabulu formātu) tā, lai informācija par mijiedarbību ar zālēm tagad būtu sagrupēta ar virsrakstu "Vienlaikus lietoto zāļu ietekme uz atorvastatīnu" vai "Atorvastatīna ietekme uz vienlaikus lietotām zālēm". Pēc *CHMP* lūguma reģistrācijas apliecības īpašnieks iekļāva mehānistisku informāciju un ekstrapolācijas datus.

#### **4.6. apakšpunkts – Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosina iekļaut kontrindikāciju pacientēm grūtniecības, zīdīšanas perioda laikā un reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras neizmanto piemērotus pretapaugļošanās līdzekļus, ar krustenisku atsauci uz zāļu apraksta 4.3. apakšpunktu. Tika iekļauta informācija, ka retos gadījumos saņemti ziņojumi par iedzimtām anomālijām pēc *HMG-CoA* reduktāzes inhibitoru iedarbības. Nav pierādījumu, kas atbalstītu īpašu laika periodu, kurā būtu jāpārtrauc atorvastatīna terapija pirms bērna ieņemšanas. Līdz ar to reģistrācijas apliecības īpašnieks nav iekļāvis šo tekstu ierosinātajā saskaņotajā zāļu aprakstā.

#### **4.7. apakšpunkts – Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus**

Lielākajā daļā tirgu pašlaik ir spēkā ierosinātais saskaņotais teksts, kas atbilst 2009. gada septembra zāļu apraksta izveides vadlīnijai. Saskaņotais teksts ir identisks pašlaik apstiprinātajam savstarpējās atzīšanas procedūras zāļu aprakstam.

#### **4.8. apakšpunkts – Nevēlamās blakusparādības**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks pārskatīja apkopotus 17 pabeigtu ar placebo kontrolētu klīnisko pētījumu datus no atorvastatīna klīnisko pētījumu datu bāzes kopš 2008. gada 24. jūnija, kad pārskatīšana sākās. Apkopotās datu kopas ietvēra kopumā 16 066 pacientus, kuri tika ārstēti vidēji 53 nedēļas. Terapija blakusparādību dēļ tika pārtraukta 5,2 % atorvastatīna lietotāju salīdzinājumā ar 4,0 % placebo lietotāju. Datus pārskatīja visām kombinētajām devām (10–80 mg) salīdzinājumā ar placebo, savukārt blakusparādības sagrupēja atbilstoši orgānu sistēmām. Visas datu bāzē iekļautās blakusparādības bija marķētas ar *MedDRA* vārdnīcas terminiem. Šajā pārskatā konstatēja vairākas jaunas blakusparādības, kas pievienotas atorvastatīna pamatdatu lapai un līdz ar to iekļautas arī zāļu aprakstā, kā arī veiktas dažas esošo blakusparādību sastopamības biežuma izmaiņas.

Pēc *CHMP* lūguma reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita pārkārtot norādītās blakusparādības atbilstoši primārai *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijai. *CHMP* apstiprināja noteiktu terminu formulējuma izmaiņas, kā arī dažu citu terminu saglabāšanas pamatojumu.

Pēc vienošanās par statīnu grupas formulējumu ar *PhVWP* 2009. gada novembrī iekļauts saskaņotais teksts. Tā kā zāļu aprakstā jau bija iekļauts "bezmiegs" un "murgi", bet "atmiņas zudums" norādīts kā "amnēzija", reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja, ka papildu termini nav nepieciešami, lai atbilstu *PhVWP* statīnu grupas formulējumam, un *CHMP* pieņēma šo ierosinājumu. Iekļāva arī citas nevēlamās blakusparādības, kas minētas *PhVWP* statīnu grupas formulējumā.

#### **4.9. apakšpunkts – Pārdozēšana**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks kā ierosināto saskaņoto zāļu apraksta tekstu izmantoja savstarpējās atzīšanas procedūras zāļu apraksta tekstu, jo pārdozēšanas teksta formulējums dalībvalstu zāļu aprakstos ir praktiski identisks ar spēkā esošo savstarpējās atzīšanas procedūras zāļu apraksta tekstu.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### **5.1. apakšpunkts – Farmakodinamiskās īpašības**

Iekļāva kopsavilkumus par pētījumiem, kuros vērtēta atorvastatīna ietekme uz aterosklerozi (*REVERSAL* pētījums), akūtu koronāro sindromu (*MIRACL* pētījums), kardiovaskulāras slimības profilaksi (*ASCOT-LLA* un *CARDS* pētījumi) un recidivējošu insultu (*SPARCL* pētījums). Šajā apakšpunktā iekļāva arī informāciju, kas iegūta līdzcietīgas lietošanas pētījumā pacientiem ar homozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju. Informāciju par pētījumiem bērniem šajā procedūrā neiekļāva, jo saskaņā ar 29. pantu veiktā pārskatīšanas procedūra bērniem neattiecas uz šo saskaņā ar 30. pantu veikto saskaņošanas pārskatīšanas procedūru. Procedūras ir neatkarīgas, un dati netiks iekļauti vienā vai otrā procedūrā.

### **5.2. apakšpunkts – Farmakokinētiskās īpašības**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks izmantoja savstarpējās atzišanas procedūras tekstu kā saskaņoto zāļu aprakstu, iekļaujot ierosināto saskaņoto formulējumu īpašām pacientu grupām, piemēram, gados vecākiem cilvēkiem, bērniem, dažādu dzimumu pārstāvjiem, pacientiem ar nieru un aknu mazspēju un *SLOC1B1* polimorfismu (un tā ietekmi uz atorvastatīna iedarbību). Farmakokinētikas dati bērniem nav pieejami.

### **5.3. apakšpunkts – Preklīniskie dati par drošību**

Ar dzīvniekiem veiktos pētījumos nav iegūti pierādījumi, ka *HMG-CoA* reduktāzes inhibitori varētu ietekmēt embrija vai augļa attīstību. Saskaņā ar zāļu apraksta izveides vadlīniju, kas datēta ar 2009. gada septembri, iekļāva īsu un kvalitatīvu formulējumu, kas raksturo atorvastatīna neklīniskās drošības īpašības.

## **Pamatojums zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas grozījumiem**

Izmaiņas atorvastatīna kalcija sāls mazu apaļu apvalkoto tablešu dokumentācijā ir plaši dokumentētas un saskaņošanas nolūkā ierosinātos grozījumus *CHMP* uzskata par pieņemamiem.

Galvenie nesaskaņotie jautājumi, ko risināja reģistrācijas apliecības īpašnieks, bija saistīti ar indikācijām, devām, īpašiem brīdinājumiem un piesardzības pasākumiem, mijiedarbību ar citām zālēm, grūtniecību un zīdīšanas periodu, nevēlamām blakusparādībām, farmakodinamiskām īpašībām, farmakokinētiskām īpašībām un preklīniskiem drošības datiem. Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza atbalstošus datus un argumentus, kas saistīti ar šīm galvenajām jomām, kuras novērtētas un, pēc *CHMP* domām, ir uzskatāmas par pieņemamām. *CHMP* apstiprināja saskaņoto zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju.

Tā kā

- pārskatīšanas procedūras mērķis bija zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju saskaņošana;
- reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos zāļu aprakstus, marķējuma tekstus un lietošanas instrukcijas vērtēja, ņemot vērā iesniegto dokumentāciju un zinātniskās diskusijas Komitejā;

*CHMP* ieteica grozīt reģistrācijas apliecības, un šim nolūkam *Lipitor* un sinonīmisku nosaukumu zāļu apraksts, marķējuma un lietošanas instrukcijas teksts ir iekļauts III pielikumā (skat. I pielikumu).