

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emenda tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tikketta u fuljett ta' tagħrif ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea tal-Mediċini

Konklużjonijiet Xjentifiċi

Sommarju ġenerali għall-evalwazzjoni xjentifika ta' Lipitor u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

- **Kwistjonijiet ta' kwalità**

Varjazzjonijiet għall-prodott mediċinali - atorvastatin calcium, pilloli żgħar, tonidi, miksijin b'rita - huma ddokumentati b'mod komprensiv u l-emendi proposti fir-rigward tal-armonizzazzjoni tqiesu aċċettabbli mis-CHMP. Il-proposta għat-tibdil fil-pilloli l-kbar ovali kienet ikkunsidrata aċċettabbli wkoll.

- **Kwistjonijiet ta' effikaċja u sigurtà**

Tagħrif kliniku

Sezzjoni 4.1 – Indikazzjonijiet terapewtiċi

Iperkolesterolemija

Il-proposti tal-MAH fir-rigward tal-indikazzjonijiet għall-iperkolesterolemija kienu fil-maġġoranza tagħhom appoġġjati ħlief għall-proposta li jkun inkluż il-kliem li: '*Lipitor jgħolli wkoll il-proporzjonijiet tal-HDL-kolesterol u jnaqqas l-LDL/HDL u kolesterol/HDL totali*'. Dan ma kienx awtorizzat mis-CHMP minħabba l-fatt li livelli tal-HDL baxxi mhumiex aċċettati bħala markatur surrogat għall-mard kardjovaskulari.

Il-kliem li ġej sar qbil fuqu mis-CHMP:

'Iperkolesterolemija

{ISEM IL-PRODOTT} huwa indikat bħala addizzjoni għad-dieta għat-tnaqqis ta' total elevat ta' kolesterol (total-C), LDL-kolesterol (LDL-C), apolipoprotein B, u trigliċeridi f'pazjenti b'iperkolesterolemija primarja inkluża iperkolesterolemija familjali (varjant eterożigotiku) jew iperlipidemija kkombinata (imħallta) (li tikkorrispondi għat-Tipi IIa u IIb tal-klassifikazzjoni Fredrickson) meta r-rispons għad-dieta u miżuri mhux farmakoloġiċi ma jkunux tajbin biżżejjed.

{ISEM IL-PRODOTT} huwa indikat ukoll għat-tnaqqis tat-total-C u LDL-C f'pazjenti b'iperkolesterolemija familjali omożigotika bħala addizzjoni għal kura oħra li tnaqqas ix-xaħam (eż. LDL apheresis) jew jekk mhijiex disponibbli kura bħal din.'

Prevenzjoni ta' mard kardjovaskulari

It-tibdil propost għall-SmPC kien ibbażat fuq dejta mill-Prova Anglo-Skandinava ta' Riżultati Kardijaċi – Fergħa tat-Tnaqqis tal-Lipidi (ASCOT-LLA), u l-Istudju Kollaborattiv Atorvastatin Dijabete (CARDS). Is-similaritajiet bejn iż-żewġ provi kliniċi kif ukoll iż-żmien ta' tlestija tal-istudji ippermetta li ssir reviżjoni kongunta bħala appoġġ tal-indikazzjoni għal atorvastatin fil-prevenzjoni ta' mard kardjovaskulari.

L-indikazzjoni proposta mill-MAH għall-prevenzjoni ta' mard kardjovaskulari hija konformi mal-formolazzjoni li kien sar qbil fuqha mis-CHMP fl-20-23 ta' Marzu 2006 (CHMP/76062/2006) waqt ir-referenza skont l-Artikolu 6(12).

Il-formolazzjoni li ġejja sar qbil fuqha mis-CHMP:

'Prevenzjoni ta' mard kardjovaskulari

Prevenzjoni ta' avvenimenti kardjovaskulari f'pazjenti stmati li għandhom riskju akbar għall-ewwel avveniment kardjovaskulari (ara sezzjoni 5.1), bħala aġġunt għall-korrezzjoni ta' fatturi ta' riskju oħrajn.'

Sezzjoni 4.2 – Pożoloġija u mod ta' kif jingħata

Ma saret ebda differenza fir-rakkomandazzjoni għad-dożaġġ għall-kura ta' iperkolesterolemija relatata mar-reġim tad-doża tal-bidu u t-tirazzjoni tad-doża f'intervalli ta' erba' ġimgħat. Għall-indikazzjoni tal-iperkolesterolemija, il-MAH jipproponi it-tneħħija ta' test addizzjonali dwar il-linji ta' gwida. Minħabba li linji ta' gwida eżistenti għall-kura ta' tnaqqis ta' lipidi huma soġġetti għal tibdil kontinwu, is-CHMP qabel li ma jkunx jidher ta' għajjnuna li parir bħal dan jitpogġa fit-testi informattivi.

Għall-indikazzjoni relatata mal-prevenzjoni ta' mard kardjovaskulari, l-informazzjoni għad-dożaġġ hija meħuda mill-SmPC tal-MRP.

Fir-rigward tal-ħin tat-teħid tal-medicina u l-ikliet, l-informazzjoni hija meħuda mill-SmPC tal-MRP, fejn huwa rrakkomandat li kull doża ta' kuljum tingħata kollha f'daqqa, u fi kwalunkwe ħin tal-ġurnata, mal-ikel kif ukoll mhux mal-ikel.

Il-formolazzjoni li ġejja sar qbil fuqha mis-CHMP:

'Pożoloġija

Il-pazjent għandu jipogġa fuq dieta standard għat-tnaqqis tal-kolesterol qabel ma jingħata {ISEM IL-PRODOTT} u għandu jkompli fuq din id-dieta waqt il-kura b'{ISEM IL-PRODOTT}.

Id-doża għandha tkun individwalizzata skont il-livelli bażi ta' livelli ta' LDL-C, l-għan tal-kura u r-rispons tal-pazjent.

Id-doża tal-bidu normali hija ta' 10 mg darba kuljum. Aġġustament tad-doża għandu jsir f'intervalli ta' 4 ġimgħat jew aktar. Id-doża massima hija ta' 80 mg darba kuljum.

Iperkolesterolemija primarja u iperlipidemija kkombinata (mħallta)

Il-maġġoranza tal-pazjenti huma kkontrollati b'10 mg ta' {ISEM IL-PRODOTT} darba kuljum. Rispons terapewtiku huwa evidenti fi żmien ġimgħatejn, u r-rispons terapewtiku massimu jintlaħaq fi żmien 4 ġimgħat. Ir-rispons jinżamm waqt kura kronika.

Iperkolesterolemija familjali eterożigotika

Il-pazjenti għandhom jinbdew fuq 10 mg {ISEM IL-PRODOTT} kuljum. Id-doži għandhom ikunu individwalizzati u aġġustati kull 4 ġimgħat sa 40 mg kuljum. Wara dan, jew id-doża tkun tista' tiżdied għal massimu ta' 80 mg kuljum jew bile acid sequestrant jista' jiġi kkombinat ma' 40 mg atorvastatin darba kuljum.

Iperkolesterolemija familjali omożigotika

Hija disponibbli biss dejta limitata (ara sezzjoni 5.1).

Id-doża ta' atorvastatin f'pazjenti b'iperkolesterolemija familjali omożigotika hija ta' 10 sa 80 mg kuljum (ara sezzjoni 5.1). Atorvastatin għandu jintuża bħala addizzjoni għal kura oħra ta' tnaqqis tal-lipidi (eż LDL apheresis) f'dawn il-pazjenti jew jekk kura bħal din ma tkunx disponibbli.

Prevenzjoni ta' mard kardjovaskulari

Fil-provi ta' prevenzjoni primarja, id-doża kienet ta' 10 mg/jum. Doži oghla jistgħu jkunu meħtieġa sabiex jinlaħqu livelli ta' (LDL-) kolesterol skont il-linji gwida attwali.....

Mod ta' kif jingħata

{ISEM IL-PRODOTT} għandu jingħata mill-ħalq. Kull doża ta' kuljum ta' atorvastatin tingħata kollha f'daqqa u tista' tingħata fi kwalunkwe ħin tal-ġurnata mal-ikel kif ukoll mhux mal-ikel.'

Fir-rigward ta' popolazzjonijiet speċjali:

- L-informazzjoni derivata minn studju b'użu kompassjonali fil-popolazzjoni tal-pazjenti b'iperkolesterolemija familjali omożigotika tressqat għal sezzjoni 5.1 kif issuġġerit mis-CHMP.

- Reviżjoni tad-dejta tal-provi kliniċi tal-MAH ma uritx tħassib dwar is-sigurtà fil-muskoli fil-popolazzjoni b'indeboliment tal-kliewi u reviżjoni tar-riċensjoni medika tissuġġerixxi li statins jistgħu jintużaw b'mod sigur f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi (CKD). Il-MAH ikkunsidra li huwa importanti li t-tobba jkunu konxji taż-żieda tar-riskji potenzjali f'din il-popolazzjoni u li jikkontrollaw dawn il-pazjenti għal effetti fil-muskoli skeletalali, u għet miżjuda kontra-referenza għas-sezzjoni 4.4 li tirreferi għal informazzjoni ta' prekawzjoni fir-rigward tal-istorja ta' indeboliment fil-kliewi tal-pazjent bħala fattur

potenzjali ta' riskju għall-iżvilupp ta' haġġomijoli u tirrakkomanda kontroll aktar mill-viċin għal sintomi fil-muskoli.

- Il-MAH mexa skont it-talba tas-CHMP li tiġi inkluża rakkomandazzjoni ta' twissija għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied fis-sezzjoni 4.2, b'kontro-referenzi għas-sezzjonijiet 4.4 u 5.2 tal-SmPC armonizzati.

- Fil-preżent, fl-Istati Membri teżisti informazzjoni pedjatrika, u din giet armonizzata u nkluża.

Il-formolazzjoni li ġejja sar qbil fuqha mis-CHMP:

'Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament tad-doża ma huwa meħtieġ (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

{ISEM IL-PRODOTT} għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). {ISEM IL-PRODOTT} huwa kontro-indikat f'pazjenti b'mard tal-fwied attiv (ara sezzjoni 4.3).

Użu fl-anzjani

L-effikaċja u s-sigurtà f'pazjenti ta' aktar minn 70 sena li jużaw dozi rakkomandati huma simili għal dawk li jidhru fil-popolazzjoni in ġenerali.

Użu pedjatriku

L-użu pedjatriku għadu jsir biss minn speċjalisti.

L-esperjenza fil-pedjatrija hija limitata minħabba n-numru żgħir ta' pazjenti (età 4 - 17 sena) b' dyslipidemias serji, bħal iperkolesterolemija familjali omożigotika. Id-doża tal-bidu rakkomandata f'din il-popolazzjoni hija ta' 10 mg ta' atorvastatin kuljum. Id-doża tista' tiżdied għal 80 mg kuljum, skont ir-ripons u t-tollerabilità. Id-dejta dwar is-sigurtà fl-iżvilupp f'din il-popolazzjoni ma kinitx evalwata'

Informazzjoni dwar kura konkormittanti ma' medikazzjonijiet oħrajn giet inkluża fis-sezzjoni 4.5.

Sezzjoni 4.3 - Kontra-indikazzjonijiet

Il-mijopatija ma gietx inkluża fil-lista ta' kontra-indikazzjonijiet minħabba li ebda kontra-indikazzjoni fir-rigward tal-mijopatija ma giet inkluża għal proċeduri ta' Art. 30 preċedenti għal pravastatin, simvastatin u fluvastatin. Is-CHMP qabel mal-proposta tal-MAH.

Giet inkluża kontra-indikazzjoni f'pazjenti matul tqala, waqt li jkunu qegħdin iredgħu u f'nisa f'età li fiha jista' jkollhom it-tfal li ma jużawx miżuri kontraċettivi xierqa.

Il-kontra-indikazzjonijiet fir-rigward tal-interazzjonijiet tal-medicini ma ġewx inklużi f'din is-Sezzjoni minħabba li dawn huma inidirizzati fis-Sezzjoni 4.5.

Is-CHMP qabel fuq il-formolazzjoni li ġejja:

'{ISEM IL-PRODOTT} huwa kontra-indikat f'pazjenti:

- b'sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza oħra ta' dan il-prodott medicinali

- b'mard tal-fwied attiv jew židiet persistenti mhux spjegati ta' serum transaminases li jaqbzu 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal

- matul tqala, waqt it-treddiġ u f'nisa f'età li fiha jista' jkollhom it-tfal li ma jużawx miżuri kontraċettivi xierqa (ara Sezzjoni 4.6).'

Sezzjoni 4.4 - Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-lista ta' inibituri ta' CYP3A4 klinikament rilevanti jew inibituri trasportaturi giet magħmula iktar ġenerali li tinkludi inibituri li għalihom ma hemm ebda dejta ta' interazzjoni disponibbli iżda fejn tista' tiġi presupposta interazzjoni sinifikanti, minħabba li jista' jkun mistenni riskju miżjud għall-inibituri CYP3A4 jew OATP1B1 qawwija kollha. Dozi tal-bidu iktar baxxi ta' atorvastatin għal inibituri CYP3A4 qawwjin u dozi massimi iktar baxxi ta' atorvastatin kemm għal inibituri CYP3A4 qawwjin u moderati giet rakkomandata kif mitlub mis-CHMP. Is-sospensjoni temporanja ta' atorvastatin matul terapija ta' fusidic acid giet inkluża b'mod konformi mal-varjazzjoni tal-MRP Tip II (DE/H/0109/001- 004/II/094). Kif mitlub mis-CHMP, ir-referenza għal nefazodone bħala kura konkormittanti tneħħiet.

Sezzjoni 4.5- Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Għal interazzjonijiet farmakokinetiċi, informazzjoni introduttorja nżammet fit-test, filwaqt li giet inkluża l-informazzjoni ta' interazzjoni kif ukoll ir-rakkomandazzjoni klinika korrespondenti bħall-valuri ta' cut-off għal rakkomandazzjonijiet ta' dosaġġ speċjali jew rakkomandazzjonijiet oħrajn. L-erba' meded cut-off kif proposti mill-MAH iqisu ż-żieda proporzjonali tad-doża f'espożizzjonijiet tal-AUC fuq il-medda tad-doża ta' 10-80 mg atorvastatin u l-qawwiet disponibbli (10, 20, 40, u 80 mg) ta' pilloli ta' atorvastatin. Il-MAH ipprova ġustifikazzjoni sodisfaċenti għar-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ ta' atorvastatin proposti biż-żidiet speċifiċi ta' numru ta' drabi ta' espożizzjoni ta' atorvastatin waqt ko-amministrazzjoni mal-mediċini ta' interazzjoni. Doži tal-bidu iktar baxxi ta' atorvastatin għal inibituri CYP3A4 qawwjin u doži massimi iktar baxxi ta' atorvastatin kemm għal inibituri CYP3A4 iktar qawwija u moderati ġew rakkomandati kif mitlub mis-CHMP.

L-informazzjoni fis-Sezzjoni 4.5 (test u formati tat-tabelli) giet irrangata mill-ġdid b'tali mod li l-interazzjonijiet tal-mediċina issa huma raggruppati taħt jew "Effett ta' mediċini ko-amministrati fuq atorvastatin" jew l-"Effett ta' atorvastatin fuq mediċini ko-amministrati." Kif mitlub mis-CHMP, il-MAH inkluda informazzjoni mekkanistika u estrapolazzjonijiet.

Sezzjoni 4.6 - Fertilità, tqala u treddiġħ

Il-MAH ippropona l-inklużjoni tal-kontraindikazzjoni f'pazjenti matul it-tqala, waqt it-treddiġħ u f'nisa f'età li fiha jista' jkollhom it-tfal li ma jużawx miżuri kontraċettivi xierqa b'referenza trasversali għas-Sezzjoni 4.3 tal-SmPC. Giet inkluża informazzjoni li waslu rapporti rari ta' anomaliji kongenitali wara espożizzjoni għal inibituri ta' HMG-CoA reductase. Ma hemm ebda evidenza li tappoġġja skeda ta' żmien partikolari li permezz tagħha għandu jitwaqqaf l-użu ta' kura ta' atorvastatin qabel konċepiment. Għaldaqstant, il-MAH ma nkludix din il-formolazzjoni fl-SmPC armonizzat propost.

Sezzjoni 4.7 - Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-maġġoranza tas-swieq fil-preżent għandhom it-test armonizzat propost, li huwa konformi mal-linja gwida tal-SmPC datata Settembru 2009. It-test armonizzat huwa identiku għall-SPC tal-MRP approvat attwalment.

Sezzjoni 4.8 - Effetti mhux mixtieqa

Il-MAH wettaq reviżjoni tad-dejta miġbura mis-17-il prova klinika kkontrollata bi placebo mwettqa fid-database tal-prova klinika ta' atorvastatin mill-24 ta' Ġunju 2008, meta nbdiet ir-reviżjoni. Is-sett ta' dejta miġbur inkluda total ta' 16,066 pazjent ikkurati għal perjodu medjan ta' 53 ġimgħa. It-twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi seħħ f'5.2% tal-pazjenti li kienu fuq atorvastatin meta mqabbla ma' 4.0% tal-pazjenti li kienu fuq placebo. Id-dejta giet riveduta għad-doži kollha kkombinati (10-80mg) vs placebo, u l-episodji avversi ġew raggruppati skont il-kategoriji tas-sistemi ta' klassifika tal-organi. L-episodji avversi fid-database tqabblu mat-termini tad-dizzjunarju tal-MedDRA. Din ir-reviżjoni identifikat għadd ta' episodji avversi li ġew miżjudin mas-CDS ta' atorvastatin u għaldaqstant mas-SmPC ukoll, kif ukoll xi bidliet għall-frekwenzi tal-episodji avversi eżistenti.

Il-MAH qabel li jillocka mill-ġdid l-ADRs speċifikati għas-SOC tal-MedDRA primarju tagħhom kif mitlub mis-CHMP. Bidliet għall-formolazzjoni ta' ċerti termini kif ukoll ġustifikazzjonijiet għaž-żamma ta' xi wħud oħrajn ġew aċċettati mis-CHMP.

Wara qbil fuq il-formolazzjoni tal-Klassi ta' Statin mill-PhVWP f'Novembru 2009, it-test maqbul ġie nkluż. Minhabba li "insomnija" u "ħmar il-lejl" diġà ġew inklużi fl-SmPC u t-"telf tal-memorja" jinstab bħala "amnesija", termini addizzjonali ma tqisux neċessarji mill-MAH, sabiex tiġi ssodisfata l-formolazzjoni tal-kliem tal-Klassi ta' Statin tal-PhVWP, u l-proposta giet aċċettata mis-CHMP. Il-bqija tal-effetti mhux mixtieqa msemmija fil-formolazzjoni tal-kliem tal-Klassi ta' Statin ta' PhVWP ġew inklużi wkoll.

Sezzjoni 4.9 – Doża eċċessiva

Il-MAH uża t-test tal-SmPC tal-MRP bħala t-test tal-SmPC armonizzat propost minhabba li l-formolazzjoni tal-kliem tad-doża eċċessiva fl-SmPCs tal-Istat Membru hija essenzjalment identika għal dik tat-test tal-SmPC tal-MRP attwali.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

Sezzjoni 5.1 - Tagħrif farmakodinamiku

Ġew inklużi sommarji tal-istudji li jinvesigaw l-effett ta' atorvastatin fuq Aterosklerożi (studju REVERSAL), Sindromu Koronarju Akut (prova MIRACL), il-Prevenzjoni tal-Mard Kardjovaskulari (provi ASCOT-LLA u CARDS trials), Puplesija Rikorrenti (studju SPARCL). F'din is-Sezzjoni giet inkluża wkoll informazzjoni mill-istudju ta' użu ta' kompassjoni fil-popolazzjoni ta' pazjenti b'iperkolesterolemija familjali. Informazzjoni dwar studji pedjatriċi ma gietx inkluża f'din il-proċedura minħabba li r-referenza pedjatrika ta' Art. 29 ma għandha ebda effett fuq ir-referenza għall-armonizzazzjoni tal-Art 30. Il-proċeduri huma indipendenti u ebda dejta ma hija sejra tingieb fi proċedura waħda jew l-oħra.

Sezzjoni 5.2 - Tagħrif farmakokinetiku

Il-MAH uża t-test tal-MRP minħabba li gie inkluż l-SmPC armonizzat inkluż il-formolazzjoni armonizzata proposta għal popolazzjoni speċjali bħall-anzjani, il-pedjatriċi, differenzi bejn is-sessi, pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u tal-fwied u polimorfizmu ta' SLOC1B1 (u l-effetti tiegħu fuq l-espożizzjoni ta' atorvastatin). Tagħrif farmakokinetiku fil-popolazzjoni pedjatrika mhux disponibbli.

Sezzjoni 5.3 - Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Hemm evidenza minn studji fl-animali li inibituri ta' HMG-CoA reductase jistgħu jinfluwenzaw l-iżvilupp ta' embriji jew fetusijiet. B'mod konformi mal-gwida tal-SmPC, datata Settembru 2009, giet inkluża dikjarazzjoni qasira u kwalitattiva li tkopri l-profil tas-sigurtà mhux kliniku ta' atorvastatin.

Raġunijiet għall-emendar tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tikketta u fuljett ta' tagħrif

Varjazzjonijiet għall-prodott tal-medicina – atorvastatin calcium, pilloli żgħar, tondi, miksijin b'rita – huma ddokumentati b'mod komprensiv u l-emendi proposti fir-rigward tal-armonizzazzjoni huma meqjusin aċċettabbli mis-CHMP.

L-oqsma prinċipali ta' nuqqas ta' armonija li ġew indirizzati mill-MAH kellhom x'jaqsmu mal-indikazzjoni, pożoloġija, twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu, interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn, tqala u treddiġh, effetti mhux mixtieqa, tagħrif farmakodinamiku, tagħrif farmakokinetiku u tagħrif ta' qabel l-użu kliniku. Il-MAH issottometta tagħrif ta' appoġġ u argumenti li għandhom x'jaqsmu ma' dawn l-oqsma prinċipali li ġew ivvalutati u tqiesu aċċettabbli mis-CHMP. Is-CHMP qabel fuq l-SPC, tikketta u fuljett ta' tagħrif armonizzati riżultatanti.

Billi

- l-iskop tar-referenza kien l-armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tikketta u fuljett ta' tagħrif
- is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tikketta u fuljett ta' tagħrif proposti mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ġew ivvalutati fuq il-bażi tad-dokumentazzjoni sottomessa u d-diskussjoni xjentifika fi ħdan il-Kumitat

is-CHMP irrakkomanda l-emenda tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tikketta u fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal Lipitor u ismijiet assoċjati (ara l-Anness I).