

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter, opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Lipitor en verwante namen (zie bijlage I)

- **Kwaliteitskwesties**

De wijzigingen voor het geneesmiddel – atorvastatinecalcium, kleine, ronde filmomhulde tabletten – zijn uitvoerig gedocumenteerd en de ten behoeve van de harmonisatie voorgestelde wijzigingen worden door het CHMP als aanvaardbaar beschouwd. Ook de voorgestelde wijzigingen voor de grote, ovale tabletten worden als aanvaardbaar beschouwd.

- **Werkzaamheids- en veiligheidskwesties**

Klinische gegevens

Rubriek 4.1 –Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

Het voorstel van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen met betrekking tot indicaties voor hypercholesterolemie werd grotendeels gesteund, met uitzondering van het voorstel om de volgende formulering op te nemen: *'Lipitor verhoogt ook het HDL-cholesterol en verlaagt de verhouding LDL/HDL en totaal cholesterol/HDL.'* Dit voorstel werd door het CHMP niet goedgekeurd vanwege het feit dat een lage HDL-concentratie niet als surrogaatmarker voor hart- en vaataandoeningen wordt aanvaard.

Het CHMP besloot tot de volgende formulering:

'Hypercholesterolemie

'{NAAM GENEESMIDDEL} is geïndiceerd als adjuvans bij dieet ter verlaging van verhoogd totaal cholesterol (totaal-C), LDL-cholesterol (LDL-C), apolipoproteïne B en triglyceriden bij patiënten met primaire hypercholesterolemie waaronder familiale hypercholesterolemie (heterozygote variant) of gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie (overeenkomend met types IIa en IIb van de Fredrickson-classificatie), als de reactie op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen niet voldoende is.

{NAAM GENEESMIDDEL} is ook geïndiceerd voor de verlaging van totaal-C en LDL-C bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie, als adjuvans bij andere lipidenverlagende behandelingen (zoals LDL-afereze) of indien dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.'

Preventie van hart- en vaataandoeningen

De voorgestelde wijzigingen in de samenvatting van de productkenmerken (SPC) waren gebaseerd op gegevens uit de Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA) en de Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). De overeenkomsten tussen de twee klinische proeven en het moment van afronding van de onderzoeken maakten een gezamenlijke beoordeling mogelijk, die gebruik van atorvastatine voor de indicatie preventie van hart- en vaataandoeningen staafde.

De door de vergunninghouder voorgestelde indicatie preventie van hart- en vaataandoeningen komt overeen met de formulering waartoe door het CHMP op 20-23 maart 2006 (CHMP/76062/2006) tijdens de verwijzing krachtens artikel 6, lid 12, is besloten.

Het CHMP besloot tot de volgende formulering:

'Preventie van hart- en vaataandoeningen

Preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten van wie wordt verwacht dat ze een hoge kans op een eerste cardiovasculaire gebeurtenis hebben (zie rubriek 5.1), als aanvulling op correctie van andere risicofactoren.'

Rubriek 4.2 - Dosering en wijze van toediening

Er zijn geen verschillen van mening over de doseringsaanbevelingen voor de behandeling van hypercholesterolemie met betrekking tot de aanvangsdosering en de dosistitratie met tussenpozen van vier weken. Voor de indicatie hypercholesterolemie stelt de vergunninghouder voor om de aanvullende tekst omtrent richtlijnen te verwijderen. Omdat actuele richtlijnen voor lipidenverlagende behandelingen voortdurend aan verandering onderhevig zijn, besloot het CHMP dat het niet zinvol zou zijn om een dergelijk advies in de informatieve teksten vast te leggen.

Voor de indicatie met betrekking tot de preventie van hart- en vaataandoeningen is de doseringsinformatie ontleend aan de SPC uit de wederzijdse-erkenningprocedure.

De informatie met betrekking tot het tijdstip van inname van het geneesmiddel en maaltijden is ontleend aan de SPC uit de wederzijdse-erkenningprocedure. Hierin wordt aanbevolen dat de dagelijkse dosis in één keer wordt toegediend en op elk moment van de dag met of zonder voedsel kan worden ingenomen.

Het CHMP besloot tot de volgende formulering:

Dosering

De patiënt dient op een standaard cholesterolverlagend dieet te worden gezet alvorens {NAAM GENEESMIDDEL} wordt voorgeschreven. Tijdens de behandeling met {NAAM GENEESMIDDEL} dient de patiënt dit dieet vol te houden.

De dosering dient individueel te worden aangepast, op basis van uitgangsk-cholesterolwaarden, de therapiedoelstelling en de reactie van de patiënt.

De gebruikelijke aanvangsdosering bedraagt 10 mg eenmaal daags. Aanpassingen van de dosering dienen te geschieden met tussenpozen van ten minste vier weken. De maximale dosering bedraagt 80 mg eenmaal daags.

Primaire hypercholesterolemie en gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie

De meerderheid van de patiënten wordt gereguleerd met 10 mg {NAAM GENEESMIDDEL} eenmaal daags. Een therapeutische respons is binnen twee weken waarneembaar, terwijl de maximale therapeutische respons meestal binnen vier weken wordt bereikt. Deze respons blijft tijdens chronische therapie gehandhaafd.

Heterozygote familiale hypercholesterolemie

De aanvangsdosering is 10 mg {NAAM GENEESMIDDEL} per dag. Doseringen dienen op individuele basis, elke vier weken, te worden aangepast tot 40 mg per dag. Daarna kan de dosis worden verhoogd tot een maximum van 80 mg per dag of kan eenmaal daags 40 mg atorvastatine worden gecombineerd met een galzuurbindend middel.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

De dosering atorvastatine bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie bedraagt 10 tot 80 mg per dag (zie rubriek 5.1). Bij deze patiënten dient atorvastatine te worden gebruikt als adjuvans bij andere lipidenverlagende behandelingen (zoals LDL-afereze) of indien dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Preventie van hart- en vaataandoeningen

In de primaire preventieonderzoeken was de dosering 10 mg per dag. Hogere doseringen kunnen nodig zijn om (LDL-)cholesterolwaarden te verkrijgen volgens de geldende richtlijnen.

Wijze van toediening

{NAAM GENEESMIDDEL} is voor orale toediening. De dagelijkse dosis atorvastatine wordt in één keer toegediend en kan op elk moment van de dag met of zonder voedsel worden ingenomen.'

Met betrekking tot speciale populaties:

- De informatie afkomstig uit een 'compassionate use'-onderzoek (onderzoek naar gebruik in schrijnende gevallen) bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie is op voorstel van het CHMP verplaatst naar rubriek 5.1.

- Een beoordeling van de klinische onderzoeksgegevens van de vergunninghouder bracht geen problemen omtrent de veiligheid voor de spieren aan het licht bij de populatie met een verminderde nierfunctie. Uit bestudering van de medische vakliteratuur bleek dat statinen veilig kunnen worden gebruikt bij patiënten met chronische nierziekte. De vergunninghouder vond het belangrijk dat artsen op de hoogte zijn van het mogelijk verhoogde risico bij deze populatie en deze patiënten controleren op effecten in de skeletspieren. Daarom is een kruisverwijzing naar rubriek 4.4 toegevoegd, waarin verminderde nierfunctie in de anamnese als mogelijke risicofactor voor het ontstaan van rhabdomyolyse wordt genoemd en een nauwgezetere controle op spiersymptomen wordt aanbevolen.

- De vergunninghouder heeft voldaan aan het verzoek van het CHMP om in rubriek 4.2 een aanbeveling op te nemen voor voorzichtigheid bij patiënten met een verminderde leverfunctie, met kruisverwijzingen naar rubriek 4.4 en 5.2 van de geharmoniseerde SPC.

- Informatie met betrekking tot pediatrische patiënten die momenteel in de lidstaten bestaat, is geharmoniseerd en in deze rubriek opgenomen.

Het CHMP besloot tot de volgende formulering:

'Verminderde nierfunctie

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Verminderde leverfunctie

Voorzichtigheid is geboden wanneer {NAAM GENEESMIDDEL} wordt gebruikt bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2). {NAAM GENEESMIDDEL} is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leveraandoening (zie rubriek 4.3).

Toepassing bij ouderen

Bij gebruik van de aanbevolen doseringen is de werkzaamheid en veiligheid die werd waargenomen bij patiënten ouder dan 70 jaar vergelijkbaar met die bij de algemene populatie.

Pediatrische patiënten

Het gebruik bij kinderen is voorbehouden aan specialisten.

De ervaring in de pedatrie is beperkt tot een klein aantal patiënten (leeftijd 4 - 17 jaar) met een ernstige vorm van dyslipidemie, zoals homozygote familiale hypercholesterolemie. De aanbevolen aanvangsdosering voor deze populatie bedraagt 10 mg atorvastatine per dag. De dosis kan worden verhoogd tot 80 mg per dag, afhankelijk van de respons en verdraagbaarheid. Veiligheidsgegevens over de ontwikkeling zijn bij deze populatie niet geëvalueerd.'

Informatie over gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen is opgenomen in rubriek 4.5.

Rubriek 4.3 - Contra-indicaties

Myopathie is niet in de lijst met contra-indicaties opgenomen, omdat bij eerdere procedures krachtens artikel 30 voor pravastatine, simvastatine en fluvastatine geen contra-indicatie met betrekking tot myopathie is overeengekomen. Het CHMP stemde in met het voorstel van de vergunninghouder.

Er is een contra-indicatie opgenomen voor patiënten tijdens de zwangerschap en tijdens de periode van borstvoeding en voor vruchtbare vrouwen die geen geschikte anticonceptiemethode gebruiken.

Contra-indicaties met betrekking tot interacties met andere geneesmiddelen werden niet in deze rubriek opgenomen omdat dit onderwerp in rubriek 4.5 wordt behandeld.

Het CHMP besloot tot de volgende formulering:

'{NAAM GENEESMIDDEL} is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen van dit geneesmiddel;

- met een actieve leveraandoening of een onverklaarde en aanhoudende verhoging van serumtransaminasen groter dan drie maal de bovengrens van de normaalwaarden;

- tijdens de zwangerschap en tijdens de periode van borstvoeding en voor vruchtbare vrouwen die geen geschikte anticonceptiemethode gebruiken.

Rubriek 4.4 - Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De lijst met klinisch relevante CYP3A4-remmers of transportremmers is veralgemeend en uitgebreid met remmers waarvoor geen interactiegegevens beschikbaar zijn maar wel van een aanzienlijke interactie kan worden uitgegaan, omdat voor alle krachtige CYP3A4- of OATP1B1-remmers een verhoogd risico te verwachten is. Op verzoek van het CHMP worden lagere aanvangsdoseringen atorvastatine aanbevolen bij gebruik van krachtige CYP3A4-remmers, alsmede lagere maximale doseringen bij gebruik van krachtige of matige CYP3A4-remmers. De tijdelijke stopzetting van atorvastatine tijdens een behandeling met fusidinezuur is opgenomen in lijn met de type II-wijziging in de wederzijdse-erkenningsprocedure (DE/H/0109/001- 004/II/094). Op verzoek van het CHMP is de verwijzing naar nefazodon als gelijktijdige behandeling verwijderd.

Rubriek 4.5 - Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voor farmacokinetische interacties is de inleidende informatie in de tekst gehandhaafd. Daarnaast is informatie over interacties opgenomen, inclusief de bijbehorende klinische aanbevelingen, zoals grenswaarden voor speciale doseringen of andere aanbevelingen. De vier grenswaardebereiken die door de vergunninghouder werden voorgesteld, houden rekening met de aan de dosis evenredige toename van de blootstelling (AUC, gebied onder de curve) in het dosisbereik van 10-80 mg atorvastatine en de beschikbare sterkten (10, 20, 40 en 80 mg) van atorvastatinetabletten. De voorgestelde doseringsaanbevelingen voor atorvastatine in samenhang met de specifieke veelvoudige verhogingen van blootstelling aan atorvastatine bij gelijktijdige toediening van de interactie vertonende geneesmiddelen zijn door de vergunninghouder voldoende gemotiveerd. Op verzoek van het CHMP worden lagere aanvangsdoseringen atorvastatine aanbevolen bij gebruik van krachtige CYP3A4-remmers, alsmede lagere maximale doseringen bij gebruik van krachtige of matige CYP3A4-remmers.

De informatie in rubriek 4.5 (tekst- en tabelindelingen) is opnieuw geordend zodat de geneesmiddelinteracties nu zijn gegroepeerd onder de kopjes 'Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op atorvastatine' en 'Effect van atorvastatine op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen'. Op verzoek van het CHMP heeft de vergunninghouder mechanistische informatie en extrapolaties toegevoegd.

Rubriek 4.6 - Zwangerschap en borstvoeding

De vergunninghouder stelt voor de contra-indicatie voor patiënten tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding en voor vruchtbare vrouwen die geen geschikte anticonceptiemethode gebruiken, in deze rubriek op te nemen met een kruisverwijzing naar rubriek 4.3 van de SPC. De informatie dat in zeldzame gevallen aangeboren afwijkingen zijn gemeld na blootstelling aan HMG-CoA-reductaseremmers is toegevoegd. Er is geen bewijs voor een bepaald tijdsbestek waarbinnen de behandeling met atorvastatine moet zijn gestaakt voorafgaand aan conceptie. Daarom heeft de vergunninghouder een dergelijke formulering niet in de voorgestelde geharmoniseerde SPC opgenomen.

Rubriek 4.7 - Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

In het merendeel van de markten wordt momenteel de voorgestelde geharmoniseerde formulering gebruikt, die in overeenstemming is met de richtlijn voor SPC's van september 2009. De geharmoniseerde tekst is identiek aan de huidige goedgekeurde, via een wederzijdse-erkenningsprocedure vastgestelde SPC.

Rubriek 4.8 - Bijwerkingen

De vergunninghouder heeft een beoordeling uitgevoerd van de samengevoegde gegevens uit de 17 afgeronde placebogecontroleerde klinische proeven in de database van klinische proeven naar atorvastatine per 24 juni 2008, de datum waarop de beoordeling werd gestart. De samengevoegde

gegevens hadden betrekking op in totaal 16.066 patiënten, die mediaan 53 weken waren behandeld. Staking van de behandeling vanwege ongewenste voorvallen deed zich voor bij 5,2% van de patiënten die atorvastatine kregen, in vergelijking met 4,0% van de patiënten die placebo kregen. De gegevens werden voor alle doseringen samen (10-80 mg) vergeleken met placebo en ongewenste voorvallen werden ingedeeld naar systeem/orgaanklasse. De ongewenste voorvallen in de database werden allemaal aangeduid met termen uit de MedDRA-woordenlijst. Bij deze beoordeling werd een aantal nieuwe bijwerkingen gevonden die aan het CDS ('core data sheet') voor atorvastatine en dus ook aan de SPC zijn toegevoegd, naast enkele wijzigingen in de frequenties van bestaande bijwerkingen.

Op verzoek van het CHMP stemde de vergunninghouder in met verplaatsing van de desbetreffende bijwerkingen naar de primaire systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. Wijzigingen in de formulering van bepaalde termen en motiveringen voor het behoud van andere termen werden door het CHMP geaccepteerd.

Nadat de werkgroep Geneesmiddelenbewaking (PhVWP) in november 2009 overeenstemming had bereikt over de formulering voor de statineklasse, is de overeengekomen tekst opgenomen. Omdat 'slapeloosheid' en 'nachtmerries' al in de SPC zijn opgenomen en 'geheugenverlies' voorkomt als 'amnesie', werden aanvullende termen door de vergunninghouder niet nodig geacht om te voldoen aan de PhVWP-formulering voor de statineklasse. Dit voorstel werd door het CHMP geaccepteerd. De overige bijwerkingen die in de PhVWP-formulering voor de statineklasse werden genoemd, zijn eveneens in deze rubriek opgenomen.

Rubriek 4.9 - Overdosering

De vergunninghouder heeft de tekst in de SPC van de wederzijdse-erkenningsprocedure gebruikt als voorstel voor de geharmoniseerde tekst, omdat de formuleringen in de SPC's van de lidstaten in wezen identiek zijn aan de tekst in de huidige SPC van de wederzijdse-erkenningsprocedure.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Rubriek 5.1 - Farmacodynamische eigenschappen

In deze rubriek zijn samenvattingen opgenomen van de onderzoeken naar het effect van atorvastatine op atherosclerose (REVERSAL-onderzoek), acuut coronair syndroom (MIRACL-onderzoek), de preventie van hart- en vaataandoeningen (ASCOT-LLA- en CARDS-onderzoek) en recidiverende beroerte (SPARCL-onderzoek). Daarnaast is in deze rubriek informatie opgenomen uit het 'compassionate use'-onderzoek bij patiënten met homozygote familiäre hypercholesterolemie. Informatie over pediatrische onderzoeken is niet in deze procedure opgenomen, omdat de pediatrische verwijzing krachtens artikel 29 losstaat van deze harmonisatieverwijzing krachtens artikel 30. De procedures zijn onafhankelijk van elkaar en er worden geen gegevens van de ene in de andere procedure ingebracht.

Rubriek 5.2 - Farmacokinetische eigenschappen

De vergunninghouder heeft de tekst uit de wederzijdse-erkenningsprocedure gebruikt voor de geharmoniseerde SPC en daarin de voorgestelde geharmoniseerde formulering opgenomen voor speciale populaties als ouderen, pediatrische patiënten, geslachtsafhankelijke verschillen, patiënten met verminderde nier- of leverfunctie en SLOC1B1-polymorfisme (en de effecten ervan op de blootstelling aan atorvastatine). Voor de pediatrische populatie zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar.

Rubriek 5.3 - Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is gebleken dat HMG-CoA-reductaseremmers de ontwikkeling van embryo of foetus kunnen beïnvloeden. In overeenstemming met de richtlijn voor SPC's van september 2009 is een korte en kwalitatieve verklaring over het niet-klinische veiligheidsprofiel van atorvastatine opgenomen.

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

De wijzigingen voor het geneesmiddel – atorvastatinecalcium, kleine, ronde filmomhulde tabletten – zijn uitvoerig gedocumenteerd en de ten behoeve van de harmonisatie voorgestelde wijzigingen worden door het CHMP als aanvaardbaar beschouwd.

De belangrijkste afwijkingen die door de vergunninghouder werden behandeld, hadden betrekking op de indicatie, dosering, bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, interacties met andere geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding, bijwerkingen, farmacodynamische eigenschappen, farmacokinetische eigenschappen en gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek. De vergunninghouder heeft ondersteunende gegevens en argumenten voor deze afwijkingen ingediend, die door het CHMP zijn beoordeeld en als aanvaardbaar worden beschouwd. De hieruit voortvloeiende geharmoniseerde SPC, etikettering en bijsluiter zijn door het CHMP goedgekeurd.

Overwegende dat

- de verwijzing tot doel had de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter te harmoniseren;
- de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen zijn voorgesteld, zijn beoordeeld aan de hand van de ingediende documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité,

adviseert het CHMP wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn uiteengezet in bijlage III voor Lipitor en verwante namen (zie bijlage I).