

## **Aneks II**

***Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta przedstawione przez Europejską Agencję Leków***

## Wnioski naukowe

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej preparatu Lipitor i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I)**

- **Zagadnienia dotyczące jakości**

Zmiany dotyczące produktu leczniczego – soli wapniowej atorwastatyny w postaci małych okrągłych tabletek powlekanych – zostały wyczerpująco udokumentowane i CHMP zatwierdza zaproponowane zmiany dotyczące ujednolicenia. Zaakceptowano także propozycję zmiany postaci na duże owalne tabletki.

- **Zagadnienia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania**

#### **Szczegółowe dane kliniczne**

#### **Punkt 4.1 – Wskazania do stosowania**

##### **Hipercholesterolemia**

Propozycje podmiotu odpowiedzialnego dotyczące wskazań w hipercholesterolemii zostały w przeważającej mierze poparte, z wyjątkiem propozycji włączenia następującego sformułowania: *Preparat Lipitor podwyższa także poziom cholesterolu HDL i obniża stosunek cholesterolu LDL do cholesterolu HDL i stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL. To wskazanie nie zostało przyjęte przez CHMP z uwagi na to, że niskie stężenie cholesterolu HDL nie jest zatwierdzonym zastępczym markerem choroby układu sercowo-naczyniowego.*

CHMP przyjął następujące sformułowanie:

##### Hipercholesterolemia

*{NAZWA PRODUKTU} jest wskazany jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL (LDL-C), apolipoproteiny B i trójglicerydów u pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną, w tym z hipercholesterolemią rodzinną (postać heterozygotyczna) lub z hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadającą hiperlipidemii typu IIa i IIb wg klasyfikacji Fredricksona) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na stosowanie diety i innych nefarmakologicznych metod leczenia.*

*{NAZWA PRODUKTU} jest również wskazany w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii jako uzupełnienie innych metod terapii hipolipemizującej (np. afereza cholesterolu LDL) lub wtedy, gdy taka terapia jest niedostępna.*

##### **Zapobieganie chorobie układu sercowo-naczyniowego**

Proponowane zmiany ChPL opierają się na wynikach badania ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm) i badania CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study). Podobieństwa pomiędzy dwoma badaniami klinicznymi oraz zbliżony czas ukończenia badań pozwoliły na wspólne opowiedzenie się za poparciem wskazania atorwastatyny w zapobieganiu chorobie układu sercowo-naczyniowego.

Zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny wskazanie w zapobieganiu chorobie układu sercowo-naczyniowego jest zgodne ze sformułowaniem uzgodnionym przez CHMP w dniach 20–23 marca 2006 r. (CHMP/76062/2006) podczas procedury arbitrażu na podstawie art. 6 ust. 12.

CHMP przyjął następujące sformułowanie:

##### Zapobieganie chorobie układu sercowo-naczyniowego

*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka (patrz punkt 5.1).*

#### **Punkt 4.2 – Dawkowanie i sposób podawania**

Nie wprowadzono zmian w zaleceniach dotyczących dawkowania w leczeniu hiperlipidemii w odniesieniu do wstępnego schematu dawkowania i zwiększania dawki w odstępach 4-tygodniowych. We wskazaniu w hipercholesterolemii podmiot odpowiedzialny zaproponował usunięcie dodatkowego tekstu zawierającego wytyczne. Ponieważ aktualne wytyczne dotyczące leczenia hipolipemizującego ulegają ciągłym zmianom, CHMP uznał, że zamieszczenie takiej porady w tekście informacyjnym nie byłoby pomocne.

Dla wskazania związanego z zapobieganiem chorobie układu sercowo-naczyniowego informacje dotyczące dawkowania zostały przeniesione z ChPL zatwierdzonej podczas procedury wzajemnego uznania.

Co się tyczy czasu przyjmowania leku i posiłków, informacje zostały przeniesione z ChPL zatwierdzonej podczas procedury wzajemnego uznania, w której zaleca się przyjmowanie całkowitej dawki dobowej o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłku.

CHMP przyjął następujące sformułowanie:

##### Dawkowanie

*Przed rozpoczęciem leczenia produktem {NAZWA PRODUKTU} pacjent powinien wdrożyć standardową dietę obniżającą poziom cholesterolu, którą należy utrzymywać podczas leczenia produktem {NAZWA PRODUKTU}.*

*Dawkę należy dostosowywać indywidualnie w zależności od wyjściowego stężenia cholesterolu LDL, założonego celu leczenia i odpowiedzi pacjenta na leczenie.*

*Dawką początkową jest zwykle 10 mg raz na dobę. Modyfikacja dawki powinna odbywać się w odstępach 4-tygodniowych lub dłuższych. Maksymalna dawka wynosi 80 mg raz na dobę.*

##### Hipercholesterolemia pierwotna i hipercholesterolemia złożona (mieszana)

*U większości pacjentów wystarcza dawka 10 mg produktu {NAZWA PRODUKTU} na dobę. Odpowiedź na leczenie obserwuje się w ciągu 2 tygodni, a maksymalną odpowiedź uzyskuje się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni. Utrzymuje się ona podczas długotrwałego leczenia.*

##### Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

*Leczenie należy rozpoczynać od dawki 10 mg produktu {NAZWA PRODUKTU}. Dawki należy ustalać indywidualnie, a zmiany dawki należy dokonywać co 4 tygodnie do osiągnięcia dawki 40 mg na dobę. Następnie można albo zwiększyć dawkę do 80 mg na dobę, albo stosować atorwastatynę w dawce 40 mg na dobę w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe.*

##### Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

*Dostępne są jedynie ograniczone dane (patrz punkt 5.1).*

*Dawka atorwastatyny u pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej wynosi od 10 mg do 80 mg na dobę (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów atorwastatynę należy stosować jako leczenie wspomagające inne metody terapii hipolipemizującej (np. aferezę cholesterolu LDL) lub wtedy, gdy takie sposoby leczenia są niedostępne.*

##### Zapobieganie chorobie układu sercowo-naczyniowego

*W badaniach dotyczących prewencji pierwotnej stosowano atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę. Aby uzyskać stężenie cholesterolu LDL odpowiadające aktualnym wytycznym, może być konieczne stosowanie większych dawek leku.*

##### Sposób podawania

*{NAZWA PRODUKTU} jest podawany doustnie. Każda dawka dobową atorwastatyny jest podawana w całości i może być przyjęta o każdej porze dnia, niezależnie od posiłku.*

W odniesieniu do szczególnych populacji pacjentów:

- Zgodnie z sugestią CHMP informacje pochodzące z badania dotyczącego atorwastatyny podawanej w ramach programu współuczucia w populacji pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej zostały przeniesione do punktu 5.1.
- Podczas oceny danych z badania klinicznego przeprowadzonego przez podmiot odpowiedzialny w populacji pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie wykryto zagrożeń bezpieczeństwa dotyczących mięśni szkieletowych, a przegląd piśmiennictwa medycznego wskazuje, że statyny mogą być bezpiecznie stosowane u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (ang. chronic kidney disease, CKD). Podmiot odpowiedzialny uznał, że ważne jest, aby lekarze mieli na uwadze możliwość zwiększonego ryzyka w tej populacji i konieczność monitorowania tych pacjentów pod kątem wpływu na mięśnie szkieletowe, toteż do punktu 4.4 dodano odniesienie zawierające ostrzeżenie dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w przeszłości, jako że jest to potencjalny czynnik ryzyka rozwoju rabdomiolizy, oraz zalecenie ściślejszej kontroli pod kątem objawów mięśniowych.
- Podmiot odpowiedzialny zastosował się do wniosku CHMP o umieszczenie zalecenia dotyczącego zachowania ostrożności w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w punkcie 4.2 ujednoliconej ChPL, z odnośnikiem do punktu 4.4 i 5.2.
- Informacje dotyczące dzieci są aktualnie obecne w państwach członkowskich i zostały ujednolicone i zamieszczone.

CHMP przyjął następujące sformułowanie:

Zaburzenia czynności nerek

*Nie ma potrzeby dostosowania dawki (patrz punkt 4.4).*

Zaburzenia czynności wątroby

*Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu {NAZWA PRODUKTU} u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). {NAZWA PRODUKTU} jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).*

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

*Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zalecanych dawek u pacjentów w wieku powyżej 70 lat są podobne do obserwowanych w populacji ogólnej.*

Stosowanie u dzieci

*Stosowanie u dzieci powinno być prowadzone przez lekarzy specjalistów.*

*Doświadczenie w tej grupie wiekowej jest ograniczone do niewielkiej grupy pacjentów (w wieku od 4 do 17 lat) z ciężkimi zaburzeniami gospodarki lipidowej, takimi jak homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna. Zalecana dawka początkowa w tej populacji pacjentów wynosi 10 mg atorwastatyny na dobę. Dawka może zostać zwiększona do 80 mg na dobę w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji leku. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w okresie rozwoju w tej populacji nie zostały ocenione.*

Informacje dotyczące jednoczesnego stosowania z innymi lekami zamieszczono w punkcie 4.5.

**Punkt 4.3 – Przeciwwskazania**

W wykazie przeciwwskazań nie zamieszczono miopatii, ponieważ takiego przeciwwskazania nie ustalono we wcześniejszych procedurach z art. 30 dotyczących prawastatyny, symwastatyny i fluwastatyny. CHMP przyjął wniosek podmiotu odpowiedzialnego.

Zamieszczono przeciwwskazanie u pacjentek w okresie ciąży i laktacji oraz kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży.

W tym punkcie nie zamieszczono przeciwwskazań dotyczących interakcji z innymi lekami, ponieważ zostały one omówione w punkcie 4.5.

CHMP przyjął następujące sformułowanie:

*{NAZWA PRODUKTU} jest przeciwwskazany u pacjentów:*

– z nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą tego produktu leczniczego;

– z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnioną, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferaz w osoczu przekraczającą 3-krotnie górną granicę normy;

– w okresie ciąży i karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

#### **Punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Uogólniono wykaz istotnych klinicznie inhibitorów CYP3A4 oraz inhibitorów transporterów z włączeniem inhibitorów, dla których brak jest dostępnych informacji dotyczących interakcji, ale istnieje przypuszczenie, że istotna interakcja może zachodzić, ponieważ wzrostu ryzyka można się spodziewać dla wszystkich silnych inhibitorów CYP3A4 i OATP1B1. Na wniosek CHMP zalecono stosowanie niższych dawek atorwastatyny z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 i niższych dawek maksymalnych atorwastatyny zarówno z silnymi, jak i umiarkowanie silnymi inhibitorami CYP3A4. Włączono informacje o konieczności tymczasowego zawieszenia stosowania atorwastatyny w czasie leczenia kwasem fusydowym zgodnie ze zmianą typu II zatwierdzoną w procedurze wzajemnego uznania (DE/H/0109/001-004/II/094). Na wniosek CHMP usunięto adnotację dotyczącą jednocześnie stosowanego nefazodonu.

#### **Punkt 4.5 – Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

W odniesieniu do interakcji farmakokinetycznych pozostawiono w tekście wstępną informację, wprowadzono zaś informacje dotyczące interakcji oraz odpowiadające im rekomendacje kliniczne, takie jak wartości odcięcia w zaleceniach dawkowania w szczególnych sytuacjach lub innych zaleceniach. Cztery zakresy odcięcia zgodne z propozycją podmiotu odpowiedzialnego uwzględniają proporcjonalny do dawki wzrost ekspozycji AUC w zakresie dawek od 10 do 80 mg i dostępnych mocy (10, 20, 40 i 80 mg) tabletek atorwastatyny. Podmiot odpowiedzialny przedstawił zadowalające uzasadnienie proponowanych zaleceń dawkowania atorwastatyny związanych z określonymi wzrostami ekspozycji na atorwastatynę podczas jednoczesnego stosowania leków wchodzących w interakcje. Na wniosek CHMP zalecono stosowanie niższych dawek atorwastatyny z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 i niższych dawek maksymalnych atorwastatyny zarówno z silnymi, jak i umiarkowanie silnymi inhibitorami CYP3A4.

Informacja z punktu 4.5 (tekst i tabele) została przeredagowana tak, że obecnie interakcje z innymi lekami zostały zgrupowane jako „wpływ jednocześnie stosowanych leków na atorwastatynę” lub „wpływ atorwastatyny na jednocześnie stosowane leki”. Na wniosek CHMP podmiot odpowiedzialny zamieścił informacje dotyczące mechanizmów i przeniesienia.

#### **Punkt 4.6 – Ciąża i laktacja**

Podmiot odpowiedzialny proponuje włączenie przeciwwskazania u pacjentek w okresie ciąży i laktacji oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży z odniesieniem w punkcie 4.3 ChPL. Zamieszczono informację o otrzymaniu rzadkich zgłoszeń dotyczących wad wrodzonych po ekspozycji na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Nie ma dowodów potwierdzających określony czas, w którym należy przerwać stosowanie atorwastatyny przed zapłodnieniem. Dlatego podmiot odpowiedzialny nie zamieścił takiego twierdzenia w proponowanej ujednoliconej ChPL.

#### **Punkt 4.7 – Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Na większości rynków obecne jest proponowane ujednolicone sformułowanie zgodne z wytycznymi dotyczącymi ChPL z września 2009 r. Ujednolicony tekst jest identyczny z obecnym w ChPL zatwierdzonej podczas procedury wzajemnego uznania.

#### **Punkt 4.8 – Działania niepożądane**

Podmiot odpowiedzialny dokonał przeglądu zbiorczych danych z 17 zakończonych badań klinicznych z grupami kontrolnymi placebo z bazy danych z badań klinicznych dotyczących atorwastatyny zgromadzonych do dnia 24 czerwca 2008 r., kiedy rozpoczęto przegląd. Zestaw danych zbiorczych obejmował łącznie 16 066 pacjentów leczonych przez średni okres 53 tygodni. Do odstąpienia z powodu działań niepożądanych doszło u 5,2% pacjentów leczonych atorwastatyną w porównaniu

z 4,0% pacjentów przyjmujących placebo. Dane zostały ocenione dla wszystkich dawek łącznie (10-80 mg) w porównaniu z placebo, a zdarzenia niepożądane zgrupowano w kategoriach układów i narządów. Wszystkie zdarzenia niepożądane z bazy danych zostały określone zgodnie z terminologią klasyfikacji MedDRA. Podczas przeglądu wykryto wiele nowych zdarzeń niepożądanych, które zostały dodane do dokumentacji CDS dotyczącej atorwastatyny, a więc również do ChPL, oraz wprowadzono kilka zmian w częstościach występowania istniejących zdarzeń niepożądanych.

Na wniosek CHMP podmiot odpowiedzialny zgodził się na przeniesienie wyszczególnionych działań niepożądanych do ich pierwotnej klasyfikacji narządów i układów MedDRA. CHMP zaakceptował zmiany sformułowań niektórych terminów oraz uzasadnienia pozostawienia kilku innych.

Po uzgodnieniu sformułowania dla klasy statyn przez PhVWP w listopadzie 2009 r. zamieszczono uzgodniony tekst. Terminy „bezsenna noc” i „koszmary nocne” były już zamieszczone w ChPL, a termin „utrata pamięci” zamieszczono pod nazwą „amnezja”; podmiot odpowiedzialny nie uznał za konieczne wprowadzenia dodatkowych terminów w celu uzyskania zgodności ze sformułowaniem ustalonym przez PhVWP dla klasy statyn i ta propozycja została zaakceptowana przez CHMP. Zamieszczono także pozostałe działania niepożądane wymienione w sformułowaniu PhVWP dla klasy statyn.

#### **Punkt 4.9 – Przedawkowanie**

Podmiot odpowiedzialny wykorzystał tekst z ChPL zatwierdzonej podczas procedury wzajemnego uznania jako proponowany ujednoczony tekst, ponieważ sformułowania dotyczące przedawkowania w państwach członkowskich są zasadniczo identyczne z obecnym tekstem ChPL zatwierdzonej podczas procedury wzajemnego uznania.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **Punkt 5.1 – Właściwości farmakodynamiczne**

Zamieszczono streszczenia badań, w których oceniono wpływ atorwastatyny w leczeniu miażdżycy (badanie REVERSAL), ostrego zespołu wieńcowego (badanie MIRACL), w zapobieganiu chorobie układu sercowo-naczyniowego (badania ASCOT-LLA i CARDS) oraz w leczeniu nawrotowego udaru mózgu (badanie SPARCL). W tym punkcie zamieszczono także informacje z badania, w którym atorwastatynę stosowano ramach programu współczucia u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. W ramach tej procedury nie włączono informacji z badań z udziałem dzieci, ponieważ procedura arbitrażu na mocy art. 29 dotycząca dzieci nie ma związku z tą procedurą arbitrażu na mocy art. 30. Procedury są niezależne i dane nie będą włączane do jednej lub drugiej procedury.

#### **Punkt 5.2 – Właściwości farmakokinetyczne**

W ujednoczonej ChPL podmiot odpowiedzialny wykorzystał tekst zatwierdzony podczas procedury wzajemnego uznania zawierający proponowane ujednoczone sformułowanie odnoszące się do szczególnych populacji pacjentów, dotyczące: osób w podeszłym wieku, dzieci, różnic zależnych od płci, pacjentów z niewydolnością nerek i wątroby oraz polimorfizmu SLOC1B1 (i jego wpływu na ekspozycję na atorwastatynę). Brak jest dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących dzieci.

#### **Punkt 5.3 – Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach na zwierzętach wykazano, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodka lub płodu. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi ChPL z września 2009 r. zamieszczono skrótowe i ilościowe twierdzenia dotyczące nieklinicznego profilu bezpieczeństwa atorwastatyny.

### **Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta**

Zmiany dotyczące produktu leczniczego – soli wapniowej atorwastatyny w postaci małych okrągłych tabletek powlekanych – zostały udokumentowane w wyczerpujący sposób i CHMP zatwierdza zaproponowane zmiany dotyczące ujednoczenia.

Główne obszary niezgodności rozpatrywane przez podmiot odpowiedzialny dotyczyły wskazań do stosowania, dawkowania, specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania, interakcji z innymi lekami, ciąży i laktacji, działań niepożądanych, właściwości farmakodynamicznych, właściwości farmakokinetycznych i przedklinicznych danych o bezpieczeństwie. Podmiot odpowiedzialny przedstawił dane i argumenty związane z tymi głównymi obszarami, a CHMP rozpatrzył je i zatwierdził. Powstałe w ten sposób ujednolicone dokumenty – ChPL, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta – zostały zatwierdzone przez CHMP.

Zważywszy, że:

- zakres arbitrażu obejmował harmonizację charakterystyki produktów leczniczych, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta,
- charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta proponowane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostały poddane ocenie na podstawie przedłożonej dokumentacji i dyskusji naukowej przeprowadzonej w Komitecie

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III dla preparatu Lipitor i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I).