

Anexa II

***Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatului
caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului prezentate de
Agenția Europeană pentru Medicamente***

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Lipitor și denumirile asociate (vezi Anexa I)

- **Aspecte de calitate**

Variațiile la produsul medicamentos - atorvastatină calciu, comprimate filmate mici și rotunde - sunt documentate exhaustiv, iar amendamentele propuse cu privire la armonizare sunt considerate acceptabile de către CHMP. Propunerea de schimbare cu comprimate ovale mari este, de asemenea, considerată acceptabilă.

- **Aspecte de eficacitate și siguranță**

Date clinice

Punctul 4.1 – Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie

Propunerile DAPP cu privire la indicațiile de hipercolesterolemie au fost confirmate în cea mai mare parte cu excepția propunerii de includere a formulării următoare: „Lipitor crește, de asemenea, nivelul HDL-colesterolului și scade raporturile LDL-colesterol/HDL-colesterol și colesterol total/HDL-colesterol.” Aceasta nu a fost aprobată de CHMP datorită faptului că nivelurile scăzute de HDL-colesterol nu sunt acceptate drept marker surrogat al bolii cardiovasculare.

Următoarea formulare a fost acceptată de CHMP:

„Hipercolesterolemie

„{DENUMIREA PRODUSULUI} este indicat ca adjuvant la regimul alimentar pentru reducerea nivelurilor crescute de colesterol total (C-total), LDL-colesterol (LDL-C), apolipoproteină B și trigliceride la pacienții cu hipercolesterolemie primară, inclusiv hipercolesterolemie familială (variante heterozigotă) sau hiperlipidemie combinată (mixtă) (corespunzătoare tipurilor IIa și IIb din clasificarea Fredrickson) atunci când răspunsul la regimul alimentar și la alte măsuri nefarmacologice este insuficient.

{DENUMIREA PRODUSULUI} este, de asemenea, indicat pentru reducerea nivelurilor de C-total și LDL-C la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă ca adjuvant la alte tratamente hipolipemice (de exemplu, afereza LDL) sau dacă astfel de tratamente nu sunt disponibile.”

Profilaxia bolilor cardiovasculare

Modificările propuse ale RCP-ului s-au bazat pe studiul anglo-scandinav privind efectele cardiace – ramura hipolipemiantă (ASCOT-LLA) și pe studiul privind diabetul efectuat cu atorvastatină în regim de colaborare (CARDS). Similitudinile dintre cele două studii clinice, precum și sincronizarea încheierii studiilor au permis o evaluare comună în sprijinul unei indicații pentru atorvastatină în profilaxia bolilor cardiovasculare.

Indicația propusă de DAPP pentru profilaxia bolilor cardiovasculare este în concordanță cu formularea acceptată de CHMP la 20-23 martie 2006 (CHMP/76062/2006) cu ocazia procedurii de sesizare inițiate în temeiul articolului 6 alineatul (12).

Următoarea formulare a fost acceptată de CHMP:

„Profilaxia bolilor cardiovasculare

Profilaxia evenimentelor cardiovasculare la pacienții despre care se estimează că prezintă un risc ridicat pentru un prim eveniment cardiovascular (vezi pct. 5.1), ca adjuvant la corectarea altor factori de risc.”

Punctul 4.2 - Doze și mod de administrare

Nu se înregistrează diferențe în ceea ce privește recomandările de dozare pentru tratamentul hipercolesterolemiei asociate cu regimul de dozare inițial și cu titrarea dozei la intervale de 4 săptămâni. Pentru indicația de hipercolesterolemie, DAPP propune ștergerea textului suplimentar din jurul orientărilor. Întrucât orientările actuale pentru terapia hipolipemiantă fac obiectul unor modificări

continue, CHMP a fost de acord că nu ar părea utilă includerea unor astfel de recomandări în textele informative.

Pentru indicația referitoare la profilaxia bolilor cardiovasculare, informațiile de dozare sunt preluate din RCP-ul din cadrul procedurii de recunoaștere reciprocă (PRR).

În ceea ce privește timpul de administrare a medicației și mesele, informațiile sunt preluate din RCP-ul PRR, în care se recomandă ca fiecare doză zilnică să se administreze toată odată și în orice moment al zilei, cu sau fără alimente.

Următoarea formulare a fost acceptată de CHMP:

„Doze

Pacientul trebuie trecut pe un regim alimentar hipocolesterolemiat standard înainte de a primi {DENUMIREA PRODUSULUI} și trebuie să continue acest regim alimentar în timpul tratamentului cu {DENUMIREA PRODUSULUI}.

Doza trebuie individualizată în funcție de nivelurile inițiale de LDL-C, de obiectivul terapiei și de răspunsul pacientului.

Doza inițială uzuală este de 10 mg o dată pe zi. Ajustarea dozei trebuie efectuată la intervale de minim 4 săptămâni. Doza maximă este de 80 mg o dată pe zi.

Hipercolesterolemie primară și hiperlipidemie combinată (mixtă)

Majoritatea pacienților sunt controlați cu {DENUMIREA PRODUSULUI} 10 mg o dată pe zi. Răspunsul terapeutic este vizibil în decurs de 2 săptămâni, iar răspunsul terapeutic maxim este obținut, de obicei, în decurs de 4 săptămâni. Răspunsul se menține în timpul terapiei cronice.

Hipercolesterolemie familială heterozigotă

Pacienții trebuie tratați cu {DENUMIREA PRODUSULUI} 10 mg în fiecare zi. Dozele trebuie individualizate și ajustate la fiecare 4 săptămâni până la 40 mg pe zi. Ulterior, doza poate fi crescută până la maxim 80 mg pe zi sau un sechestrant de acid biliar poate fi combinat cu 40 mg atorvastatină o dată pe zi.

Hipercolesterolemie familială homozigotă

Sunt disponibile doar date limitate (vezi pct. 5.1).

Doza de atorvastatină la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă este de 10 până la 80 mg pe zi (vezi pct. 5.1). Atorvastatina trebuie utilizată ca adjuvant la alte tratamente hipolipemiante (de exemplu, afereza LDL) la acești pacienți sau dacă astfel de tratamente nu sunt disponibile.

Profilaxia bolilor cardiovasculare

În studiile de profilaxie primară, doza a fost de 10 mg/zi. Pot fi necesare doze mai mari pentru a obține niveluri de (LDL-)colesterol în conformitate cu orientările actuale.....

Mod de administrare

{DENUMIREA PRODUSULUI} se administrează pe cale orală. Fiecare doză zilnică de atorvastatină se administrează toată odată și poate fi administrată în orice moment al zilei, cu sau fără alimente.”

În ceea ce privește populațiile speciale:

- Informațiile obținute dintr-un studiu privind uzul compasional la populația de pacienți cu hipercolesterolemie familială homozigotă au fost mutate la punctul 5.1, la sugestia CHMP.

- O evaluare a datelor din studiile clinice prezentate de DAPP nu a relevat niciun motiv de îngrijorare legat de siguranța pentru mușchi la populația cu insuficiență renală, iar o evaluare a literaturii medicale

de specialitate a sugerat că statinele pot fi utilizate în condiții de siguranță la pacienții cu boală renală cronică (BRC). DAPP a considerat că este important ca medicii să fie conștienți de potențialul risc crescut la această populație și să monitorizeze acești pacienți pentru a depista eventualele efecte asupra mușchilor scheletici, fiind adăugată o trimitere la punctul 4.4 care se referă la informațiile privind măsurile de precauție legate de antecedentele de insuficiență renală ale pacienților ca potențial factor de risc pentru dezvoltarea rabdomiolizei și prin care se recomandă o monitorizare mai atentă pentru depistarea simptomelor musculare.

- DAPP a dat curs cererii CHMP de a include o recomandare referitoare la prudență pentru pacienții cu insuficiență hepatică la punctul 4.2, cu trimiteri la punctele 4.4 și 5.2 din RCP-ul armonizat.

- În prezent există informații despre copii și adolescenți în statele membre, acestea fiind armonizate și incluse.

Următoarea formulare a fost acceptată de CHMP:

„Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

{DENUMIREA PRODUSULUI} trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2). {DENUMIREA PRODUSULUI} este contraindicat la pacienții cu boală hepatică activă (vezi pct. 4.3).

Utilizarea la vârstnici

Eficacitatea și siguranța la pacienții cu vârsta peste 70 de ani care utilizează dozele recomandate sunt similare cu cele observate în rândul populației generale.

Utilizarea la copii și adolescenți

Utilizarea la copii și adolescenți trebuie efectuată doar de către specialiști.

Experiența la copii și adolescenți este limitată la un număr mic de pacienți (cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani) cu dislipidemii severe, precum hipercolesterolemie familială homozigotă. Doza inițială recomandată la această populație este de 10 mg atorvastatină pe zi. Doza poate fi crescută la 80 mg pe zi, în funcție de răspuns și de tolerabilitate. Nu au fost evaluate date privind siguranța dezvoltării la această populație.”

Informații privind tratamentul concomitent cu alte medicații au fost incluse la punctul 4.5.

Punctul 4.3 - Contraindicații

Miopia nu a fost inclusă pe lista de contraindicații deoarece nu a fost stabilită nicio contraindicație referitoare la miopatie pentru procedurile anterioare inițiate în temeiul articolului 30 cu privire la pravastatină, simvastatină și fluvastatină. CHMP a fost de acord cu propunerea DAPP.

A fost inclusă o contraindicație la pacienți în timpul sarcinii, în timpul alăptării și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate.

Nu au fost incluse contraindicații în ceea ce privește interacțiunile cu alte medicamente la această secțiune, deoarece sunt discutate la punctul 4.5.

Următoarea formulare a fost acceptată de CHMP:

„{DENUMIREA PRODUSULUI} este contraindicat la pacienții:

- cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții acestui medicament

- cu boală hepatică activă sau creșteri persistente inexplicabile ale transaminazelor serice care depășesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale

- în timpul sarcinii, în timpul alăptării și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate (vezi pct. 4.6).”

Punctul 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Lista inhibitorilor de CYP3A4 sau inhibitorilor de transportori clinic relevanți a devenit mai generală, incluzând inhibitori pentru care nu sunt disponibile date referitoare la interacțiuni, dar în cazul cărora s-ar putea presupune interacțiuni semnificative, întrucât se poate anticipa un risc crescut pentru toți inhibitorii puternici de CYP3A4 sau OATP1B1. La cererea CHMP, au fost recomandate doze inițiale mai mici de atorvastatină pentru inhibitorii puternici de CYP3A4 și doze maxime mai mici de atorvastatină pentru inhibitorii de CYP3A4 atât puternici, cât și moderați. A fost inclusă suspendarea temporară a administrării de atorvastatină în timpul terapiei cu acid fusidic în conformitate cu variația PRR de tip II (DE/H/0109/001- 004/II/094). La cererea CHMP, a fost ștearsă referința la nefazodonă ca tratament concomitent.

Punctul 4.5 - Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pentru interacțiunile farmacocinetice, au fost păstrate informațiile introductive în cadrul textului, fiind incluse informațiile referitoare la interacțiuni, precum și recomandarea clinică corespunzătoare precum valorile limită pentru recomandări speciale de dozare sau alte recomandări. Cele patru intervale limită propuse de DAPP țin seama de creșterea proporțională cu doza a expunerii ASC în intervalul de dozare al atorvastatinei de 10-80 mg și la concentrațiile disponibile (10, 20, 40 și 80 mg) ale comprimatelor de atorvastatină. DAPP a prezentat o justificare satisfăcătoare pentru recomandările propuse de dozare a atorvastatinei asociate cu creșteri specifice de mai multe ori ale expunerii la atorvastatină în timpul administrării concomitente cu medicamentele cu care interacționează. La cererea CHMP, au fost recomandate doze inițiale mai mici de atorvastatină pentru inhibitorii puternici de CYP3A4 și doze maxime mai mici de atorvastatină pentru inhibitorii de CYP3A4 atât puternici, cât și moderați.

Informațiile de la punctul 4.5 (în format text și tabel) au fost rearanjate astfel încât interacțiunile cu alte medicamente să fie acum grupate fie la „Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra atorvastatinei”, fie la „Efectul atorvastatinei asupra medicamentelor administrate concomitent”. La cererea CHMP, DAPP a inclus informații mecaniciste și extrapolări.

Punctul 4.6 - Sarcina și alăptarea

DAPP propune includerea contraindicației la pacienți în timpul sarcinii, în timpul alăptării și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate, cu o trimitere la punctul 4.3 din RCP. Au fost incluse informațiile potrivit cărora s-au înregistrat raportări rare de anomalii congenitale în urma expunerii la inhibitori de HMG-CoA reductază. Nu există dovezi care să justifice un anumit termen până la care tratamentul cu atorvastatină trebuie întrerupt înainte de concepție. Din acest motiv, DAPP nu a inclus această formulare în RCP-ul armonizat propus.

Punctul 4.7 - Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Majoritatea piețelor dispun în prezent de formularea armonizată propusă, care este în concordanță cu orientările privind RCP-ul din septembrie 2009. Textul armonizat este identic cu actualul RCP PRR aprobat.

Punctul 4.8 - Reacții adverse

DAPP a realizat o evaluare a datelor comasate din 17 studii clinice controlate prin placebo încheiate din baza de date de studii clinice cu atorvastatină existentă la 24 iunie 2008, când a fost inițiată evaluarea. Setul de date comasate a inclus în total 16 066 de pacienți tratați pe o perioadă medie de 53 de săptămâni. Întreruperea din cauza reacțiilor adverse a avut loc la 5,2% din pacienții tratați cu atorvastatină față de 4,0% din pacienții tratați cu placebo. Au fost evaluate date pentru toate dozele combinate (10-80 mg) comparativ cu placebo, iar reacțiile adverse au fost grupate pe categorii de sisteme și organe. Reacțiile adverse din baza de date au fost toate reprezentate sub forma termenilor din dicționarul MedDRA. Această evaluare a identificat un număr de reacții adverse noi care au fost adăugate în fișa de date centrală (CDS) pentru atorvastatină și, prin urmare, și în RCP, precum și unele modificări ale frecvențelor reacțiilor adverse existente.

La cererea CHMP, DAPP a fost de acord să transfere reacțiile adverse la medicament (RAM) specificate în clasele de sisteme și organe (SOC) MedDRA primare. Modificările aduse formulării anumitor termeni, precum și justificările pentru păstrarea altora au fost acceptate de CHMP.

După aprobarea formulării pentru clasa statinelor de către PhVWP în noiembrie 2009, a fost inclus textul acceptat. Întrucât „insomnie” și „coșmaruri” au fost deja incluse în RCP, iar „pierderi de memorie” se regăsește la „amnezie”, DAPP nu a considerat că sunt necesari termeni suplimentari

pentru a se încadra în formularea PhVWP pentru clasa statinelor, această propunere fiind acceptată de CHMP. Celelalte reacții adverse menționate în formularea PhVWP pentru clasa statinelor au fost, de asemenea, incluse.

Punctul 4.9 – Supradozaj

DAPP a utilizat textul RCP-ului PRR ca text al RCP-ului armonizat propus întrucât formularea pentru supradozaj din RCP-urile tuturor statelor membre este, în esență, aceeași cu textul RCP-ului actual.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Punctul 5.1 – Proprietăți farmacodinamice

Au fost incluse rezumate ale studiilor care au investigat efectul atorvastatinei asupra aterosclerozei (studiul REVERSAL), sindromului coronarian acut (studiul MIRACL), profilaxiei bolilor cardiovasculare (studiile ASCOT-LLA și CARDS), accidentului vascular cerebral recurent (studiul SPARCL). Informațiile din studiul privind uzul compasional la populația de pacienți cu hipercolesterolemie familială homozigotă au fost, de asemenea, incluse în această secțiune. Nu au fost incluse informații din studiile la copii și adolescenți în această procedură, deoarece sesizarea pediatrică în temeiul articolului 29 nu are nicio legătură cu această sesizare de armonizare în temeiul articolului 30. Procedurile sunt independente și nu vor fi introduse date într-o procedură sau în cealaltă.

Punctul 5.2 - Proprietăți farmacocinetice

DAPP a utilizat textul PRR ca RCP armonizat, incluzând formularea armonizată propusă pentru populațiile speciale precum pacienți vârstnici, copii și adolescenți, fiind incluse diferențele între sexe, pacienții cu insuficiență renală și hepatică și polimorfism al SLOC1B1 (și efectele acestuia asupra expunerii la atorvastatină). Nu sunt disponibile date farmacocinetice de la copii și adolescenți.

Punctul 5.3 - Date preclinice de siguranță

Există dovezi din studiile la animale că inhibitorii de HMG-CoA reductază pot influența dezvoltarea embrionilor sau fetoșilor. În conformitate cu orientările privind RCP-ul din septembrie 2009, a fost inclusă o afirmație concisă și calitativă referitoare la profilul de siguranță non-clinică al atorvastatinei.

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

Variațiile la produsul medicamentos - atorvastatină calciu, comprimate filmate mici și rotunde - sunt documentate exhaustiv, iar amendamentele propuse cu privire la armonizare sunt considerate acceptabile de către CHMP.

Principalele puncte de dezacord care au fost discutate de DAPP s-au referit la indicație, doze, atenționările și precauțiile speciale pentru utilizare, interacțiunea cu alte medicamente, sarcina și alăptarea, reacțiile adverse, proprietățile farmacodinamice, proprietățile farmacocinetice și datele preclinice de siguranță. DAPP a prezentat date justificative și argumente cu privire la aceste puncte principale, care au fost evaluate și considerate acceptabile de către CHMP. RCP-ul, etichetarea și prospectul rezultate în urma armonizării au fost acceptate de CHMP.

Întrucât

- domeniul de aplicare al procedurii de sesizare a constat în armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului
- rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației prezentate și a dezbaterii științifice din cadrul comitetului

CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prezentate în Anexa III pentru Lipitor și denumirile asociate (vezi Anexa I).