

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Lipitor in povezanih imen (glejte Prilogo I)

- **Vprašanja glede kakovosti**

Spremembe zdravila – atorvastatin kalcij, majhne, okrogle, filmsko obložene tablete – so razumljivo dokumentirane in CHMP meni, da so predlagane spremembe glede uskladitve sprejemljive. Prav tako meni, da je sprejemljiv predlog glede spremembe v velike ovalne tablete.

- **Vprašanja glede učinkovitosti in varnosti**

Klinični podatki

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija

Predlogi imetnika dovoljenja za promet z zdravilom glede indikacije hiperholesterolemije so bili v večini podprti, razen predloga za vključitev besedila: „Zdravilo Lipitor tudi zvišuje raven HDL-holesterola in zmanjšuje razmerje LDL/HDL in razmerje skupni holesterol/HDL“. CHMP tega besedila ni potrdil zaradi dejstva, da nizka raven HDL ni sprejeta kot nadomestni označevalec kardiovaskularne bolezni.

CHMP je potrdil naslednje besedilo:

„Hiperholesterolemija

„Zdravilo {IME ZDRAVILA} je indicirano kot dodatek k dieti za znižanje povišane ravni skupnega holesterola, LDL holesterola, apolipoproteina B in trigliceridov pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo, vključno z družinsko hiperholesterolemijo (heterozigotna varianta) ali kombinirano (mešano) hiperlipidemijo (ki ustreza tipoma IIa in IIb po Fredricksonovi klasifikaciji), kadar je odziv na dieto in druge nefarmakološke ukrepe neustrezen.

Zdravilo {IME ZDRAVILA} je indicirano tudi za zniževanje ravni skupnega holesterola in LDL-holesterola pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo kot dodatek k drugim vrstam zdravljenja za znižanje ravni lipidov (na primer LDL-afereze) ali če druge vrste zdravljenja niso na voljo.“

Preprečevanje kardiovaskularne bolezni

Predlagane spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila temeljijo na podatkih iz preskušanja ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm - Angleško-skandinavsko preskušanje rezultatov srčnih dogodkov – skupina za znižanje ravni lipidov) in študije CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study – Skupna študija o atorvastatinu in sladkorni bolezni, CARDS). Podobnosti med kliničnima preskušanjema ter čas zaključka študij sta omogočila skupen pregled v podporo indiciranju atorvastatina za preprečevanje kardiovaskularne bolezni.

Indikacija za preprečevanje kardiovaskularne bolezni, ki jo je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je usklajena z besedilom, ki ga je v napotitvenem postopku v skladu s členom 6(12) potrdil CHMP na seji 20.–23. marca 2006 (CHMP/76062/2006).

CHMP je potrdil naslednje besedilo:

„Preprečevanje kardiovaskularne bolezni

Preprečevanje kardiovaskularnih dogodkov pri bolnikih, ki imajo visoko ocenjeno tveganje za prvi kardiovaskularni dogodek (glejte poglavje 5.1), kot dodatek k odpravi drugih dejavnikov tveganja.“

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

Pri priporočilih za odmerjanje ni nobenih razlik med začetnim režimom odmerjanja pri zdravljenju hiperholesterolemije in titracijo odmerka v štiri tedenskih intervalih. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom za indikacijo hiperholesterolemije priporoča izbris dodatnega besedila pri smernicah. Ker se trenutne smernice glede zdravljenja za znižanje ravni lipidov nenehno spreminjajo, se je CHMP strinjal, da spreminjanje tovrstnih nasvetov v informativnem besedilu ne bi bilo koristno.

Za indikacije glede preprečevanja kardiovaskularne bolezni so podatki o odmerjanju vzeti iz povzetka glavnih značilnosti zdravila iz postopka z medsebojnim priznavanjem.

Podatki glede časa jemanja zdravila in obrokov so vzeti iz povzetka glavnih značilnosti zdravila iz postopka z medsebojnim priznavanjem, kjer je priporočeno, da se dnevni odmerek zdravila da naenkrat, kadarkoli v dnevu, s hrano ali brez nje.

CHMP je potrdil naslednje besedilo:

"Odmerjanje

Bolnik mora pred jemanjem zdravila {IME ZDRAVILA} pričeti s standardno dieto za zniževanje ravni holesterola in z njo nadaljevati med zdravljenjem z zdravilom {IME ZDRAVILA}.

Odmerek je potrebno prilagoditi posamezniku v skladu z izhodiščno ravtnjo LDL-holesterola, ciljem terapije in bolnikovim odzivom.

Običajni začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Odmerek je treba prilagajati vsake štiri tedne ali pogosteje. Največji odmerek je 80 mg enkrat na dan.

Primarna hiperholesterolemija in kombinirana (mešana) hiperlipidemija

Pri večini bolnikov se stanje obvladuje z zdravilom {IME ZDRAVILA} v odmerku 10 mg enkrat na dan. Terapevtski odziv je očiten že po dveh tednih zdravljenja, največji terapevtski odziv pa se doseže v štirih tednih. Odziv se vzdržuje s kroničnim zdravljenjem.

Heterozigotna družinska hiperholesterolemija

Zdravljenje bolnikov z zdravilom {IME ZDRAVILA} je treba začeti z odmerkom 10 mg na dan. Odmerek je treba prilagoditi posamezniku in prilagajati vsake štiri tedne do odmerka 40 mg na dan. Nato se lahko odmerek poveča na največ 80 mg na dan ali pa se z odmerkom 40 mg atorvastatina enkrat na dan kombinira sekvstrant žolčne kisline.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Na razpolago je le malo podatkov (glejte poglavje 5.1).

Odmerek atorvastatina pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo je od 10 do 80 mg dnevno (glejte poglavje 5.1). Pri teh bolnikih je treba atorvastatin uporabljati kot dodatek k drugim vrstam zdravljenja za znižanje ravni lipidov (na primer LDL-afereze) ali če druge vrste zdravljenja niso na voljo.

Preprečevanje kardiovaskularne bolezni

V preskušanjih primarnega preprečevanja je bil odmerek 10 mg na dan. Za zagotovitev ravni (LDL-) holesterola v skladu s trenutnimi smernicami bodo morda potrebni večji odmerki.....

Način uporabe

Zdravilo {IME ZDRAVILA} je namenjeno za peroralno uporabo. Dnevni odmerek atorvastatina se da naenkrat in kadarkoli v dnevu, s hrano ali brez nje."

V zvezi s posebnimi populacijami:

- Podatki, pridobljeni iz študij sočutne uporabe zdravila pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, so bili v skladu s predlogom CHMP prestavljeni v poglavje 5.1.

- Pregled podatkov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, pridobljenih iz kliničnih preskušanj, ne zbuja zadržkov glede varnosti mišic pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, pregled medicinske literature pa kaže, da je uporaba statinov pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic varna. Imetnik

dovoljenja za promet z zdravilom je menil, da je pomembno, da se zdravniki zavedajo možnega povišanega tveganja pri tej populaciji in pri bolnikih spremljajo vpliv na skeletne mišice, dodano pa je bilo tudi navzkrižno sklicevanje na poglavje 4.4, ki se nanaša na previdnostne informacije glede anamneze okvarjenega delovanja ledvic, ki je lahko možen dejavnik tveganja za razvoj rabdomiolize, in vsebuje priporočilo za natančnejše nadziranje mišičnih simptomov.

- Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je upošteval zahtevo CHMP in v poglavje 4.2 vključil priporočilo za posebno previdnost pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter z navzkrižnim sklicevanjem na poglavji 4.4 in 5.2 usklajenega povzetka glavnih značilnosti zdravila.

- Podatki o uporabi pri otrocih so v državah članicah trenutno na voljo in so bili usklajeni in vključeni.

CHMP je potrdil naslednje besedilo:

„Okvara ledvic

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba zdravilo {IME ZDRAVILA} uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zdravilo {IME ZDRAVILA} je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3).

Uporaba pri starejših bolnikih:

Učinkovitost in varnost pri bolnikih, starejših od 70 let, ki jemljejo priporočeni odmerek, sta podobni kot pri splošni populaciji.

Uporaba pri otrocih

Uporabo pri otrocih lahko predpišejo le pediatri.

Izkušnje pri otrocih so omejene na majhno število bolnikov (starih od 4 do 17 let) s hudo dislipidemijo, kot je homozigotna družinska hiperholesterolemija. Priporočeni začetni odmerek pri tej populaciji je 10 mg atorvastatina na dan. Odmerek se lahko glede na odziv in prenašanje poveča do 80 mg na dan. Podatkov o varnosti razvoja pri tej populaciji niso ocenili.“

Podatki o sočasnem zdravljenju z drugimi zdravili so bili vključeni v poglavje 4.5.

Poglavje 4.3 – Kontraindikacije

Miopatija ni bila vključena na seznam kontraindikacij, saj pri predhodnih postopkih v skladu s členom 30 za pravastatin, simvastatin in fluvastatin ni bilo soglasja glede kontraindikacij pri miopatiji. CHMP se je strinjal s predlogom imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Vključena je bila kontraindikacija za nosečnice, doječe matere in ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustreznih kontracepcijskih sredstev.

Kontraindikacije glede interakcije z drugimi zdravili v to poglavje niso bile vključene, saj so navedene v poglavju 4.5.

CHMP je potrdil naslednje besedilo:

„Zdravilo {IME ZDRAVILA} je kontraindicirano pri bolnikih:

- ki so preobčutljivi za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov v tem zdravilu

- z aktivno boleznijo jeter ali stalno povišano ravno serumskih transaminaz brez dokazanega vzroka, ki za trikrat presega zgornjo mejo normalne vrednosti

- pri nosečnicah, doječih materah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustreznih kontracepcijskih sredstev (glejte poglavje 4.6).“

Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Seznam klinično pomembnih zaviralcev CYP3A4 ali zaviralcev prenašalcev je posplošen in vključuje tudi zaviralce, za katere ni razpoložljivih podatkov o interakciji, vendar se lahko domneva, da bi prišlo do pomembne interakcije, saj je povišano tveganje pričakovano pri vseh močnih zaviralcih CYP3A4 ali OATP1B1. V skladu z zahtevo CHMP so bili priporočeni manjši začetni odmerki atorvastatina za močne zaviralce CYP3A4 ter manjši največji odmerki atorvastatina za močne in zmerne zaviralce CYP3A4. V skladu z variacijo tipa II po postopku z medsebojnim priznavanjem (DE/H/0109/001-004/II/094) je bila vključena tudičasna prekinitev uporabe atorvastatina med zdravljenjem s fusidno kislino. Na zahtevo CHMP je bila navedba nefazodona kot sočasnega zdravljenja izbrisana.

Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatki o farmakokinetičnih interakcijah so bili v besedilu ohranjeni, vključeni pa so bili podatki o interakcijah in ustrezna klinična priporočila, na primer priporočila o mejnih vrednostih za posebne odmerke ali druga priporočila. Štiri mejne vrednosti, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, upoštevajo vpliv na izpostavljenost AUC pri sorazmernem povečanju odmerka v razponu od 10 do 80 mg atorvastatina in razpoložljivih jakostih tablet atorvastatina (10, 20, 40 in 80 mg). Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil ustrezno utemeljitev za predlagana priporočila glede odmerjanja atorvastatina v zvezi s specifičnimi večkratnimi povečanji izpostavljenosti atorvastatinu med sočasno uporabo z drugimi zdravili z medsebojnim vplivom. V skladu z zahtevo CHMP so bili priporočeni manjši začetni odmerki atorvastatina za močne zaviralce CYP3A4 ter manjši največji odmerki atorvastatina za močne in zmerne zaviralce CYP3A4.

Podatki v poglavju 4.5 (v obliki besedila in preglednic) so bili preurejeni tako, da so interakcije z drugimi zdravili zdaj navedene skupaj v odstavku „Vpliv sočasne uporabe drugih zdravil na atorvastatin“ ali „Vpliv atorvastatina na druga sočasno uporabljena zdravila“. Na zahtevo CHMP je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom vključil tudi podatke o mehanizmih in ekstrapolacije.

Poglavje 4.6 – Nosečnost in dojenje

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal vključitev kontraindikacije za nosečnice, doječe matere in ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustreznih kontracepcijskih sredstev, z navzkrižnim sklicevanjem na poglavje 4.3 povzetka glavnih značilnosti zdravila. Vključeni so bili tudi podatki o prejetih poročilih glede prirojenih nepravilnosti po izpostavljenosti zaviralcem reduktaze HMG-CoA. Dokazov, ki bi podprli določeno časovno obdobje, v katerem bi bilo treba pred zanositvijo prekiniti zdravljenje z atorvastatinom, ni. Zato imetnik dovoljenja za promet z zdravilom tega besedila ni vključil v predlagani usklajeni povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Poglavje 4.7 – Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Na večini tržišč se trenutno uporablja predlagano usklajeno besedilo, ki je v skladu s smernico za povzetek glavnih značilnosti zdravila iz septembra 2009. Usklajeno besedilo je enako trenutno odobrenemu povzetku glavnih značilnosti zdravila iz postopka z medsebojnim priznavanjem.

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je po začetku pregleda dne 24. junija 2008 pregledal kumulativne podatke 17 zaključenih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj iz zbirke podatkov kliničnih preskušanj z atorvastatinom. Kumulativni nabor podatkov je obsegal skupno 16 066 bolnikov, ki so jih zdravili v povprečju 53 tednov. Zdravljenje z atorvastatinom so zaradi neželenih učinkov prekinili pri 5,2 odstotka bolnikov ter pri 4.0 odstotka bolnikov, zdravljenih s placebom. Pregledali so skupne podatke za vse odmerke (10–80 mg) in jih primerjali s placebom, neželene učinke pa so razporedili po skupinah organskih sistemov. Vsi neželeni učinki v zbirki podatkov so bili navedeni v skladu s seznamom izrazov MedDRA. Med pregledom so odkrili vrsto novih neželenih učinkov, ki so jih dodali na podatkovni list s temeljnimi podatki in posledično v povzetek glavnih značilnosti zdravila, ter spremembe pogostosti pojavljanja obstoječih neželenih učinkov.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je strinjal z zahtevo CHMP in premestil določene neželene učinke v organski sistem po MedDRA. CHMP je sprejel spremembe določenih izrazov in utemeljitev za ohranitev nekaterih drugih.

V skladu s sklepom delovne skupine za farmakovigilanco o izrazoslovju za razrede statinov iz novembra 2009 je bilo vključeno usklajeno besedilo. Ker sta izraza 'nespečnost' in 'nočne more' že bila vključena v povzetek glavnih značilnosti zdravila in ker je 'izguba spomina' navedena kot 'amnezija', je

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom menil, da dodatni izrazi za skladnost z izrazoslovjem za razrede statinov delovne skupine za farmakovigilanco niso potrebni, CHMP pa je potrdil ta predlog. Vključeni so bili tudi preostali navedeni neželeni učinki v skladu z izrazoslovjem za razrede statinov delovne skupine za farmakovigilanco.

Poglavje 4.9 – Preveliko odmerjanje

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je uporabil povzetek glavnih značilnosti zdravila iz postopka z medsebojnim priznavanjem kot predlagano besedilo za usklajen povzetek glavnih značilnosti zdravila, saj je besedilo v povzetkih glavnih značilnosti zdravila v državah članicah glede prekomernega odmerjanja v osnovi enako besedilo iz trenutnega povzetka glavnih značilnosti zdravila iz postopka z medsebojnim priznavanjem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Poglavje 5.1 – Farmakodinamične lastnosti

Vključeni so bili povzetki študij, ki so proučevale učinek atorvastatina na aterosklerozo (študija REVERSAL), na akutni koronarni sindrom (preskušanje MIRACL), preprečevanje kardiovaskularne bolezni (preskušanja ASCOT-LLA in CARDS) in ponavljajoče kapi (študija SPARCL). V to poglavje so bili vključeni tudi podatki iz študije sočutne uporabe zdravila pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Podatki o pediatričnih študijah niso bili vključeni v ta postopek, saj pediatrični napotitveni postopek v skladu s členom 29 ne vpliva na ta napotitveni postopek za uskladitev v skladu s členom 30. Postopka sta medsebojno neodvisna in podatki, ne bodo dodani v nobenega o njiju.

Poglavje 5.2 – Farmakokinetične lastnosti

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je uporabil besedilo iz postopka z medsebojnim priznavanjem kot usklajeni povzetek glavnih značilnosti zdravila in vključil predlagano usklajeno besedilo za posebne populacije, kot so starejši bolniki, otroci, bolniki z ledvično in jetrno insuficienco, ter za razlike med spoloma in polimorfizem SLOC1B1 (in njegove učinke na izpostavljenost atorvastatinu). Farmakokinetični podatki pri pediatrični populaciji niso na voljo.

Poglavje 5.3 – Predklinični podatki o varnosti

Študije na živalih kažejo, da lahko zaviralci reduktaze HMG-CoA vplivajo na razvoj zarodka ali ploda. V skladu s smernico za povzetek glavnih značilnosti zdravila iz septembra 2009 so bile vključene kratke in kvalitativne izjave o nekliničnem varnostnem profilu atorvastatina.

Podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Spremembe zdravila – atorvastatin kalcij, majhne, okrogle, filmsko obložene tablete – so razumljivo dokumentirane in CHMP meni, da so predlagane spremembe glede uskladitve sprejemljive.

Glavna področja neskladnosti, ki jih je obravnaval imetnik dovoljenja za promet z zdravilom so se nanašala na indikacije, odmerjanje, posebna opozorila in previdnostne ukrepe, interakcijo z drugimi zdravili, nosečnost in dojenje, neželene učinke, farmakodinamične lastnosti, farmakokinetične lastnosti in predklinične podatke o varnosti. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil podatke v podporo in utemeljitev teh glavnih področij, CHMP pa je podatke in utemeljitev ovrednotil in menil, da so sprejemljivi. CHMP je potrdil končni usklajeni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo.

Ob upoštevanju naslednjega:

- Napotitveni postopek je obsegal uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo.

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet, so bili ocenjeni na osnovi predložene dokumentacije in strokovne razprave v Odboru.

CHMP je priporočil dopolnitev dovoljenj za promet z zdravilom Lipitor in povezanih imen (glejte Prilogo I), za katere so povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo navedeni v Prilogi III.