

Bilaga II

Europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga slutsatser och skälen till ändring av produktresumén och bipacksedeln

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Lipitor med synonymer (se bilaga I)

- **Kvalitetsfrågor**

Ändringar av läkemedlet – atorvastatinkalcium, små, runda filmdragerade tabletter – har dokumenterats på ett heltäckande sätt, och Kommittén för humanläkemedel (CHMP) anser att de föreslagna ändringarna avseende harmonisering är godtagbara. Förslaget om ändring till stora, ovala tabletter anses också godtagbart.

- **Frågor om effekt och säkerhet**

Kliniska uppgifter

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemi

Förslaget om indikationer för hyperkolesterolemi från innehavaren av godkännande för försäljning fick till största delen stöd med undantag av förslaget att inbegripa följande ordalydelse: *”Lipitor höjer också HDL-kolesterolet och sänker kvoterna LDL/HDL och totalkolesterol/HDL.”* Detta godkändes inte av CHMP på grund av att låga HDL-nivåer inte godtas som en surrogatmarkör för kardiovaskulär sjukdom.

CHMP godkände följande ordalydelse:

”Hyperkolesterolemi

”{LÄKEMEDLETS NAMN} är indicerat som tillägg till diet för sänkning av förhöjt totalkolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B eller triglycerider hos patienter med primär hyperkolesterolemi inkluderande familjär hyperkolesterolemi (heterozygot variant) eller kombinerad (blandad) hyperlipidemi (motsvarar typ IIa och typ IIb i Fredricksons klassificering) när effekten av särskild diet och annan icke-farmakologisk behandling är otillräcklig.

{LÄKEMEDLETS NAMN} är även indicerat för sänkning av totalkolesterol och LDL-kolesterol hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-afäres) eller om sådan behandling inte finns tillgänglig.”

Prevention av kardiovaskulära sjukdomar

De föreslagna ändringarna av produktresumén byggde på uppgifter från ASCOT-LLA-studien (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm*) och studien CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*). Likheterna mellan de två kliniska prövningarna och tidpunkten för studiernas fullbordande möjliggör en gemensam granskning som stöder en indikation för atorvastatin när det gäller prevention av kardiovaskulära sjukdomar.

Den indikation som innehavaren av godkännande för försäljning föreslog för prevention av kardiovaskulära sjukdomar är i linje med den ordalydelse som CHMP godkände den 20–23 mars 2006 (CHMP/76062/2006) inom ramen för hänskjutningsförfarandet enligt artikel 6.12.

CHMP godkände följande ordalydelse:

”Prevention av kardiovaskulära sjukdomar

Prevention av kardiovaskulära händelser hos patienter som bedöms ha en hög risk för en första kardiovaskulär händelse (se avsnitt 5.1), som tillägg till korrigerig av andra riskfaktorer.”

Avsnitt 4.2 - Dosering och administreringsätt

Det görs ingen skillnad mellan doseringsrekommendationer för behandling av hyperkolesterolemi i förhållande till initialdosregimen och dostitreringen i intervall om 4 veckor. När det gäller indikationen för hyperkolesterolemi föreslår innehavaren av godkännande för försäljning att den kompletterande texten om riktlinjer ska strykas. Eftersom de aktuella riktlinjerna för lipidsänkande behandling ständigt ändras godkände CHMP att det förefaller överflödigt att fastställa sådan rådgivning i informationstexterna.

När det gäller indikationen för prevention av kardiovaskulära sjukdomar kommer doseringsuppgiften från den produktresumé som godkänts inom ramen för förfarandet för ömsesidigt erkännande.

När det gäller tidpunkt för medicineringsintag och måltider har uppgifterna tagits från den produktresumé som godkänts inom ramen för förfarandet för ömsesidigt erkännande, i vilken det rekommenderas att hela dygnsdosen ska ges vid ett doseringstillfälle och vid valfri tidpunkt på dagen, med eller utan samtidigt intag av föda.

CHMP godkände följande ordalydelse:

“Dosering

Innan behandling med {LÄKEMEDLETS NAMN} inleds ska patienten erhålla en kolesterolsänkande standarddiät, som ska fortsättas under behandling med {LÄKEMEDLETS NAMN}.

Dosnivån är individuell och ska anpassas efter LDL-kolesterolnivåerna vid insättande av behandling, terapimål och patientens svar på behandlingen.

Vanlig initialdos är 10 mg en gång dagligen. Dosjustering bör göras i intervall om minst fyra veckor. Maximal dos är 80 mg en gång dagligen.

Primär hyperkolesterolemi och kombinerad (blandad) hyperlipidemi

De flesta patienter kan kontrolleras med {LÄKEMEDLETS NAMN} 10 mg en gång dagligen. Terapeutisk effekt ses inom 2 veckor, och maximal terapeutisk effekt uppnås vanligen inom 4 veckor. Effekten kvarstår vid fortsatt kronisk behandling.

Heterozygot familjär hyperkolesterolemi

Initialdos av {LÄKEMEDLETS NAMN} är 10 mg dagligen. Doseringen är individuell och justeras var fjärde vecka upp till 40 mg dagligen. Därefter kan dosen ökas till maximalt 80 mg dagligen. Alternativt kan ett gallsyrabindande medel kombineras med 40 mg atorvastatin en gång dagligen.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

Enbart begränsade uppgifter finns tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Dosen av atorvastatin till patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi är 10–80 mg dagligen (se avsnitt 5.1). Atorvastatin ges som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-aferes) till dessa patienter eller om sådan behandling inte finns tillgänglig.

Prevention av kardiovaskulära sjukdomar

I primärpreventionsstudierna var dosen 10 mg/dag. Högre doser kan behövas för att nå (LDL-) kolesterolnivåer enligt gällande riktlinjer

Administreringsätt

{LÄKEMEDLETS NAMN} ska administreras oralt. Hela dygnsdosen ges vid ett doseringstillfälle. Dosen kan ges vid valfri tidpunkt på dagen med eller utan samtidigt intag av föda.”

Särskilda patientgrupper:

- Uppgifterna, som kommer från en humanitär studie på en patientgrupp med homozygot familjär hyperkolesterolemi, har flyttats till avsnitt 5.1, som CHMP hade förordat.
- En granskning av data från de kliniska prövningarna som innehavaren av godkännande för försäljning genomfört tydde inte på några säkerhetsrisker vad gäller muskler i patientgruppen med nedsatt njurfunktion, och en granskning av den medicinska litteraturen tyder på att statiner utan risk kan användas hos patienter med kronisk njursjukdom (CKD). Innehavaren av godkännande för försäljning ansåg att det var viktigt att läkare är medvetna om den potentiellt ökade risken i denna patientgrupp och att de övervakar dessa patienter i syfte att upptäcka effekter på skelett och muskler, och en korshänvisning till avsnitt 4.4 har lagts till med hänvisning till varningsinformation om patienter som tidigare haft nedsatt njurfunktion, vilket utgör en potentiell riskfaktor för att utveckla rabdomyolys, varvid en noggrannare övervakning av muskelsymtom rekommenderas.
- Innehavaren av godkännande för försäljning har följt CHMP:s begäran att införliva en rekommendation att iaktta försiktighet när det gäller patienter med nedsatt leverfunktion i avsnitt 4.2, med korshänvisningar till avsnitten 4.4 och 5.2 i den harmoniserade produktresumén.
- Information om behandling av barn finns för närvarande i medlemsstaterna, och denna har harmoniserats och inbegripits.

CHMP godkände följande ordalydelse:

"Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

{LÅKEMEDLETS NAMN} bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.4 och 5.2). {LÅKEMEDLETS NAMN} är kontraindicerat hos patienter med aktiv leversjukdom (se avsnitt 4.3).

Behandling av äldre

Effekt och säkerhet hos patienter som är äldre än 70 år är samma som hos vuxna vid rekommenderade doser.

Behandling av barn

Ska endast användas på barn efter beslut av läkare.

Erfarenhet från barn är begränsad till ett litet antal patienter (i åldern 4–17 år) med allvarlig dyslipidemi, som homozygot familjär hyperkolesterolemi. Rekommenderad initialdos av atorvastatin för denna patientgrupp är 10 mg dagligen. Dosen kan ökas till 80 mg dagligen, enligt patientens svar på och tolerabilitet av behandlingen. Säkerheten vad gäller barns utveckling har inte fastställts."

Uppgifter om samtidig behandling med andra mediciner har inbegripits i avsnitt 4.5.

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

Myopati har inte inbegripits i förteckningen över kontraindikationer, eftersom inga kontraindikationer mot myopati var godkända vid tidigare förfaranden i enlighet med artikel 30 för pravastatin, simvastatin och fluvastatin. CHMP godkände det förslag som innehavaren av godkännande för försäljning hade lagt fram.

En kontraindikering för patienter under graviditet, vid amning och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder pålitligt preventivmedel inbegreps.

Kontraindikeringar när det gäller läkemedelsinteraktioner inbegreps inte i detta avsnitt, eftersom dessa behandlas i avsnitt 4.5.

CHMP godkände följande ordalydelse:

"{LÅKEMEDLETS NAMN} är kontraindicerat för patienter

- *med överkänslighet mot aktivt innehållsämne eller något hjälpämne*

- med aktiv leversjukdom eller oförklarade kvarstående förhöjningar av serumtransaminaser till mer än tre gånger den övre gränsen för normalvärdet

- under graviditet, vid amning och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder pålitligt preventivmedel (se avsnitt 4.6).”

Avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighetsmått

Förteckningen över kliniskt relevanta CYP3A4-hämmare eller transporthämmare har fått en mer allmän utformning och inbegriper hämmare för vilka det inte finns några tillgängliga uppgifter om interaktion, men där en betydande interaktion skulle kunna antas, eftersom alla potenta CYP3A4- eller OATP1B1-hämmare innebär en förväntad ökad risk. Lägre initialdoser av atorvastatin för potenta CYP3A4-hämmare och lägre maxdoser av atorvastatin för både potenta och moderata CYP3A4-hämmare har rekommenderats, i enlighet med CHMP:s begäran. Ett temporärt avbrott i behandlingen med atorvastatin under behandling med fusidinsyra har inbegripits i linje med typ II-ändringar inom ramen för ett förfarande för ömsesidigt erkännande (DE/H/0109/001-004/II/094). I enlighet med CHMP:s begäran har hänvisningen till nefazodon som en samtidig behandling strukits.

Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

När det gäller farmakokinetiska interaktioner har inledningen bibehållits i texten, medan uppgifter om interaktion och motsvarande klinisk rekommendation, som brytvärden för särskilda doseringsrekommendationer eller andra rekommendationer, har inbegripits. I de fyra brytvärdesintervall som innehavaren av godkännande för försäljning har föreslagit beaktas dosens proportionella ökning när det gäller AUC-exponering av dosintervallet 10–80 mg för atorvastatin och de tillgängliga styrkorna (10, 20, 40 och 80 mg) för atorvastatintabletter. Innehavaren av godkännande för försäljning har på ett tillfredsställande sätt styrkt de föreslagna doseringsrekommendationerna för atorvastatin med de särskilda flerfaldiga exponeringsökningarna av atorvastatin vid samtidig administrering med interagerande läkemedel. Lägre initialdoser av atorvastatin för potenta CYP3A4-hämmare och lägre maxdoser av atorvastatin för både potenta och moderata CYP3A4-hämmare har rekommenderats, i enlighet med CHMP:s begäran.

Uppgifterna i avsnitt 4.5 (text och tabellformat) har omarbetats så att läkemedelsinteraktioner nu indelas i antingen kategorin ”Effekt av samadministrerade läkemedel på atorvastatin” eller kategorin ”Effekt av atorvastatin på samadministrerade läkemedel”. I enlighet med CHMP:s begäran har innehavaren av godkännande för försäljning inbegripit mekanistisk information och extrapolering.

Avsnitt 4.6 – Graviditet och amning

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslår att kontraindikation under graviditet, vid amning och för kvinnor i fertil ålder som inte använder pålitliga preventivmedel ska inbegripas i produktresumén med en korshänvisning till avsnitt 4.3. Uppgifterna om sällsynta fall med medfödda missbildningar till följd av exponering av HMG-CoA-reduktashämmare har inbegripits. Det finns inget bevis som stöder att behandling med atorvastatin ska avbrytas inom en särskild tidsram före konception. Innehavaren av godkännande för försäljning har följaktligen inte inbegripit denna ordalydelse i den föreslagna harmoniserade produktresumén.

Avsnitt 4.7 – Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Flertalet märknader tillämpar för närvarande den föreslagna harmoniserade ordalydelsen som är i linje med riktlinjerna för produktresumén från september 2009. Den harmoniserade texten är identisk med gällande produktresumé som godkänts genom förfarandet för ömsesidigt erkännande.

Avsnitt 4.8 – Biverkningar

Innehavaren av godkännande för försäljning granskade de poolade uppgifterna från de 17 genomförda placebokontrollerade kliniska prövningarna i databasen för kliniska prövningar av atorvastatin den 24 juni 2008, då granskningen inleddes. Det poolade datamängden inbegrep sammanlagt 16 066 patienter som i genomsnitt hade behandlats i 53 veckor. Behandlingen fick avbrytas på grund av biverkningar hos 5,2 procent av de patienter som fick atorvastatin jämfört med 4,0 procent hos de patienter som fick placebo. Uppgifterna granskades för samtliga studerade doser (10–80 mg) i jämförelse med placebo, och biverkningarna delades in i kategorier efter organsystem. Alla biverkningarna i databasen kopplades till termer i MedDRA. Genom granskningen fastställdes ett antal nya biverkningar som har lagts till i CDS (*Core Data Sheet*) för atorvastatin och följaktligen också till produktresumén, liksom vissa ändringar av frekvensen för befintliga biverkningar.

Innehavaren av godkännande för försäljning gick med på att flytta de specificerade biverkningsrapporterna till deras primära MedDRA-klassificering av organsystem (MedDRA SOC), i

enlighet med CHMP:s begäran. Ändringar av vissa termers ordalydelse och skäl till att bibehålla andra godtogs av CHMP.

Enligt den överenskommelse om ordalydelse när det gäller statingrupp som arbetsgruppen för biverkningsbevakning (PhVWP) gjorde i november 2009 har den överenskomna texten inbegripits. Eftersom termerna "sömlöshet" och "mardrömmar" redan har inbegripits i produktresumén och "minnesförlust" förekommer under termen "amnesi", ansåg inte innehavaren av godkännande för försäljning att det krävdes ytterligare termer för att uppfylla de krav som PhVWP ställt på ordalydelse om statingrupp, och detta förslag godtogs av CHMP. De återstående biverkningar som nämndes i PhVWP:s ordalydelse om statingrupp har också inbegripits.

Avsnitt 4.9 – Överdoser

Innehavaren av godkännande för försäljning har använt den text i produktresumén som godkänts genom ett förfarande för ömsesidigt erkännande som föreslagen harmoniserad text i produktresumén, eftersom ordalydelsen om överdosering i alla medlemsstaters produktresuméer i allt väsentligt är identisk med den senaste texten i den produktresumé som godkänts genom ett förfarande för ömsesidigt erkännande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper

Sammanfattningar av de studier som syftade till att undersöka effekten av atorvastatin på ateroskleros (REVERSAL-studien), akut koronart syndrom (MIRACL studien), prevention av kardiovaskulära sjukdomar (studierna ASCOT-LLA och CARDS), samt återkommande stroke (slaganfall) (SPARCL-studien) inbegreps. Uppgifter från den humanitära studien på patientgruppen med homozygot familjär hyperkolesterolemi har också inbegripits i detta avsnitt. Uppgifter om pediatrika studier har inte inbegripits i detta förfarande eftersom hänskjutningsförfarandet enligt artikel 29 när det gäller patientgruppen barn saknar relevans för hänskjutningsförfarandet enligt artikel 30 när det gäller harmonisering. Förfarandena har inget samband med varandra, och inga uppgifter kommer att införas i något av förfarandena.

Avsnitt 5.2 – Farmakokinetiska egenskaper

Innehavaren av godkännande för försäljning har använt den text som godkänts genom ett förfarande för ömsesidigt erkännande eftersom den harmoniserade produktresumén som inbegriper den föreslagna harmoniserade ordalydelsen för särskilda patientgrupper som äldre, barn, könsspecifika skillnader, patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion samt polymorfism hos SLOC1B1 (och dess effekter vid exponering av atorvastatin) har inbegripits. Farmakokinetiska uppgifter om patientgruppen barn finns inte tillgängliga.

Avsnitt 5.3 – Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns bevis från djurförsök som stöder påståendet att HMG-CoA-reduktashämmare kan påverka embryo- eller fosterutveckling. I linje med rekommendationerna i produktresumén från september 2009 har kortfattade och kvalitativa redovisningar av den icke-kliniska säkerhetsprofilen för atorvastatin inbegripits.

Skäl till ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln

Ändringar av läkemedlet – atorvastatinkalcium, små, runda filmdragerade tabletter – har dokumenterats på ett heltäckande sätt, och Kommittén för humanläkemedel (CHMP) anser att de föreslagna ändringarna avseende harmonisering är godtagbara.

De huvudområdena där det förelåg viktiga skillnader som innehavaren av godkännande för försäljning har behandlat gällde indikation, dosering, varningar och försiktighetsmått, interaktioner med andra läkemedel, graviditet och amning, biverkningar, farmakodynamiska egenskaper, farmakokinetiska egenskaper och prekliniska säkerhetsuppgifter. Innehavaren av godkännande för försäljning har lämnat in uppgifter och argument som stöder dessa huvudområden, och dessa har i sin tur bedömts och ansetts godtagbara av CHMP. CHMP godkände den harmoniserade produktresumén, märkningen och bipacksedeln som följde.

CHMP förordar att godkännandet för försäljning för Lipitor med synonymer (se bilaga I) för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel beskrivs i bilaga III ändras med beaktande av följande:

- Det hänskjutna ärendet avsåg harmonisering av produktresuméer, märkning och bipacksedel.
- Den produktresumé, märkning och bipacksedel som föreslagits av innehavaren av godkännande för försäljning har bedömts på grundval av den dokumentation som redovisats och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén.