

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice, présentés par l'Agence européenne des médicaments

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Lipitor et noms associés (voir Annexe I)

- **Aspects de qualité**

Les modifications apportées au médicament atorvastatine calcique, petits comprimés ronds, enrobés, sont exhaustivement documentées et le CHMP considère que les propositions faites en la matière pour l'harmonisation sont acceptables. La proposition de modification pour les grands comprimés de forme ovale est également jugée acceptable.

- **Aspects d'efficacité et de sécurité**

Renseignements cliniques

Rubrique 4.1 – Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

Les propositions du TAMM concernant les indications d'hypercholestérolémie étaient en grande partie justifiées, à l'exception de la proposition d'inclure la formulation «*Lipitor augmente également le cholestérol HDL et abaisse les rapports LDL/HDL et cholestérol total/HDL*», qui n'a pas été approuvée par le CHMP du fait que des taux faibles de HDL ne sont pas acceptés comme marqueurs de substitution pour la maladie cardiovasculaire.

La formulation suivante a été acceptée par le CHMP:

«Hypercholestérolémie

«{NOM DU PRODUIT} est indiqué en complément du régime pour la réduction des taux élevés de cholestérol total (C total), de cholestérol LDL (C-LDL), de l'apolipoprotéine B et des triglycérides chez les patients présentant une hypercholestérolémie primaire, y compris une hypercholestérolémie familiale (variant hétérozygote) ou une hyperlipidémie combinée ou mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), quand la réponse au régime et à d'autres mesures non pharmacologiques est insuffisante.»

{NOM DU PRODUIT} est également indiqué pour réduire le C-total et le C-LDL chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'autres traitements hypolipémiants (p. ex. une LDL apherèse) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles.»

Prévention de la maladie cardiovasculaire

Les modifications du RCP proposées étaient fondées sur des données issues de l'étude ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Lipid Lowering Arm*) et de l'étude CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*). Les similitudes entre les deux études cliniques et les délais d'achèvement des études ont permis une revue conjointe pour étayer une indication pour l'atorvastatine dans la prévention de la maladie cardiovasculaire.

L'indication proposée par le TAMM pour la prévention de la maladie cardiovasculaire est conforme à la formulation acceptée par le CHMP entre le 20 et le 23 mars 2006 (CHMP/76062/2006) au cours de la saisine formée au titre de l'article 6, paragraphe 12.

La formulation suivante a été acceptée par le CHMP:

«Prévention de la maladie cardiovasculaire

Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients pour lesquels il est estimé qu'ils ont un risque élevé de premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risque.»

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

Aucune différence n'est faite dans les recommandations de dosage pour le traitement de l'hypercholestérolémie concernant la posologie initiale et la titration de la dose à intervalles de quatre semaines. Pour l'indication d'hypercholestérolémie, le TAMM propose de supprimer le texte complémentaire relatif aux lignes directrices actuelles. Celles relatives au traitement hypolipidémiant faisant l'objet de constantes modifications, le CHMP a convenu qu'il ne semble pas utile de fixer un conseil de ce type dans les textes informatifs.

Pour l'indication relative à la prévention de la maladie cardiovasculaire, les informations sur la posologie sont issues du RCP de la PRM.

Concernant le moment de la prise du médicament et des repas, l'information est issue du RCP de la PRM, dans lequel il est recommandé de prendre chaque dose quotidienne en une seule fois, à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas.

La formulation suivante a été acceptée par le CHMP:

«Posologie

Le patient doit être mis au régime hypocholestérolémiant standard avant de recevoir {NOM DU PRODUIT} et doit continuer ce régime pendant le traitement par {NOM DU PRODUIT}.

La dose doit être individualisée en fonction des taux de C-LDL de la ligne de base, de l'objectif du traitement et de la réponse du patient.

La dose initiale habituelle est de 10 mg une fois par jour. L'ajustement de la dose doit intervenir à des intervalles de 4 semaines ou plus. La dose maximale est de 80 mg une fois par jour.

Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte)

La majorité des patients sont contrôlés par {NOM DU PRODUIT} à raison de 10 mg une fois par jour. Une réponse thérapeutique est manifeste dans les 2 semaines et la réponse thérapeutique maximale est en général obtenue dans les 4 semaines. La réponse se maintient au cours du traitement chronique.

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Les patients doivent commencer le traitement avec {NOM DU PRODUIT} à raison de 10 mg par jour. Les doses doivent être individualisées et ajustées toutes les 4 semaines jusqu'à 40 mg par jour. Puis la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 80 mg par jour ou un chélateur des acides biliaires peut être associé à 40 mg d'atorvastatine une fois par jour.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Seules des données limitées sont disponibles (voir rubrique 5.1).

La dose d'atorvastatine chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote est de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). L'atorvastatine doit être utilisée en complément d'autres traitements hypolipidémiants (p. ex. une LDL aphérèse) chez ces patients ou lorsque ces traitements ne sont pas disponibles.

Prévention de la maladie cardiovasculaire

Dans les études de prévention primaire, la dose était de 10 mg/jour. Des doses plus élevées peuvent être nécessaires pour atteindre les taux de cholestérol (LDL) conformément aux lignes directrices actuelles

Mode d'administration

{NOM DU PRODUIT} est destiné à une administration par voie orale. Chaque dose quotidienne d'atorvastatine est administrée en une seule fois et peut être prise à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas.»

Concernant les populations spéciales:

- Les informations issues d'une étude d'utilisation compassionnelle dans la population des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote ont été déplacées à la rubrique 5.1, comme l'a suggéré le CHMP.
- Un examen des données des études cliniques réalisées par le TAMM n'a pas révélé de problème de sécurité musculaire dans la population des patients souffrant d'insuffisance rénale et une revue de la littérature a suggéré que les statines peuvent être utilisées en toute sécurité chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique (MRC). Le TAMM a considéré qu'il est important que les médecins aient connaissance de l'augmentation potentielle du risque dans cette population et qu'ils surveillent ces patients pour les effets musculo-squelettiques; un renvoi à la rubrique 4.4 a été ajouté, indiquant les informations de précaution qui considèrent les antécédents d'insuffisance rénale des patients comme un facteur de risque potentiel de développement d'une rhabdomyolyse et recommandant une surveillance plus étroite des symptômes musculaires.
- Le TAMM a donné suite à la demande du CHMP d'inclure une recommandation de précaution pour les patients insuffisants hépatiques à la rubrique 4.2, avec des renvois aux rubriques 4.4 et 5.2 du RCP harmonisé.
- Il existe actuellement des informations pédiatriques dans les États membres et elles ont été harmonisées et incluses.

La formulation suivante a été acceptée par le CHMP:

«Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

{NOM DU PRODUIT} doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). {NOM DU PRODUIT} est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une maladie hépatique active (voir rubrique 4.3).

Utilisation chez les personnes âgées

L'efficacité et la sécurité chez les patients de plus de 70 ans utilisant les doses recommandées sont similaires à celles observées dans la population générale.

Utilisation pédiatrique

L'utilisation pédiatrique doit relever exclusivement des spécialistes.

L'expérience acquise en pédiatrie se limite à un petit nombre de patients (âgées de 4 à 17 ans) souffrant de dyslipidémies sévères, telles que l'hypercholestérolémie familiale homozygote. La dose initiale recommandée dans cette population est de 10 mg d'atorvastatine par jour. La dose peut être augmentée à 80 mg par jour, en fonction de la réponse et de la tolérabilité. Les données de sécurité pour le développement n'ont pas été évaluées dans cette population.»

Des informations relatives au traitement concomitant par d'autres médicaments ont été incluses dans la rubrique 4.5.

Rubrique 4.3 - Contre-indications

La myopathie n'a pas été incluse dans la liste des contre-indications, car aucune contre-indication concernant la myopathie n'a été approuvée pour les procédures antérieures menées au titre de l'article 30 pour la pravastatine, la simvastatine et la fluvastatine. Le CHMP a accepté la proposition du TAMM.

Une contre-indication chez les patientes pendant la grossesse et l'allaitement, ainsi que chez les femmes en âge d'avoir des enfants n'utilisant pas de moyen contraceptif approprié a été incluse.

Des contre-indications concernant les interactions médicamenteuses n'ont pas été incluses dans cette rubrique, car elles font l'objet de la rubrique 4.5.

La formulation suivante a été acceptée par le CHMP:

«{NOM DU PRODUIT} est contre-indiqué chez les patients:

- *présentant une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des autres composants de ce médicament;*

- présentant une maladie hépatique active ou des élévations inexplicables persistantes des transaminases sériques dépassant 3 fois la limite supérieure des valeurs normales;

- pendant la grossesse et l'allaitement, ainsi que chez les femmes en âge d'avoir des enfants n'utilisant pas de moyen contraceptif approprié (voir rubrique 4.6).»

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La liste des inhibiteurs du CYP3A4 ou des inhibiteurs de transporteurs cliniquement importants a été rendue plus générale en incluant des inhibiteurs pour lesquels aucune donnée d'interaction n'est disponible, mais une interaction significative pourrait être présumée, dans la mesure où une augmentation du risque peut être attendue pour tous les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de l'OATP1B1. Des doses initiales plus faibles d'atorvastatine pour les inhibiteurs puissants du CYP3A4 et des doses maximales plus faibles d'atorvastatine pour les inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 ont été recommandées, comme l'a demandé le CHMP. La suspension temporaire de l'atorvastatine pendant un traitement par l'acide fusidique a été incluse conformément à la modification de type II de la PRM (DE/H/0109/001- 004/II/094). Comme demandé par le CHMP, la mention de la néfazodone en tant que traitement concomitant a été retirée.

Rubrique 4.5- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Pour les interactions pharmacocinétiques, les informations d'introduction ont été conservées dans le texte, alors que des informations relatives aux interactions et les recommandations cliniques correspondantes, telles que des valeurs seuils pour les recommandations spéciales de posologie ou d'autres recommandations ont été incluses. Les quatre fourchettes de valeurs seuils proposées par le TAMM prennent en compte l'augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition dans les ASC pour la fourchette de doses de 10 à 80 mg d'atorvastatine et les dosages disponibles des comprimés d'atorvastatine (10, 20, 40 et 80 mg). Le TAMM a présenté une justification satisfaisante pour les recommandations de posologie d'atorvastatine proposées, associées aux facteurs d'augmentation spécifiques de l'exposition à l'atorvastatine pendant la co-administration avec les médicaments qui interagissent avec le produit. Des doses initiales plus faibles d'atorvastatine pour les inhibiteurs puissants du CYP3A4 et des doses maximales plus faibles d'atorvastatine pour les inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 ont été recommandées, comme l'a demandé le CHMP.

Les informations de la rubrique 4.5 (texte et tableaux) ont été réarrangées de façon à ce que les interactions entre médicaments soient maintenant regroupées soit sous le paragraphe «Effets des médicaments co-administrés sur l'atorvastatine» ou «Effets de l'atorvastatine sur les médicaments co-administrés». Comme l'a demandé le CHMP, le TAMM a inclus des informations mécanistiques et des extrapolations.

Rubrique 4.6 - Grossesse et allaitement

Le TAMM propose l'inclusion de la contre-indication chez les patientes pendant la grossesse et l'allaitement, ainsi que chez les femmes en âge d'avoir des enfants n'utilisant pas de moyen contraceptif approprié, avec un renvoi à la rubrique 4.3 du RCP. Les informations selon lesquelles de rares anomalies congénitales ont été signalées suite à une exposition à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ont été incluses. Il n'y a pas de preuve étayant un délai particulier d'interruption du traitement par l'atorvastatine à respecter avant la conception. Par conséquent, le TAMM n'a pas inclus cette formulation dans le RCP harmonisé proposé.

Rubrique 4.7 - Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sur la majorité des marchés, la formulation harmonisée proposée figure actuellement dans le RCP, ce qui est conforme à la ligne directrice relative au RCP datée de septembre 2009. Le texte harmonisé est identique au RCP actuel approuvé de la PRM.

Rubrique 4.8 - Effets indésirables

Le TAMM a procédé à un examen des données regroupées, issues des 17 études cliniques contrôlées contre placebo terminées, figurant dans la base de données des études cliniques portant sur l'atorvastatine depuis le 24 juin 2008, date du début de l'examen. Les données regroupées concernent 16.066 patients au total, traités pendant une durée moyenne de 53 semaines. Il y a eu une interruption due à des réactions indésirables chez 5,2 % des patients sous atorvastatine contre 4,0 % des patients sous placebo. Les données ont été examinées toutes doses confondues (10 à 80mg) vs placebo et les événements indésirables ont été regroupés par catégories de systèmes d'organes. Les événements indésirables ont tous été enregistrés dans la base de données en utilisant les termes du dictionnaire MedDRA. Cet examen a permis d'identifier plusieurs événements indésirables qui ont été

ajoutés à la fiche technique CDS de l'atorvastatine et donc également au RCP, ainsi que certaines modifications apportées aux fréquences des événements indésirables existants.

Le TAMM a accepté de transférer les RI mentionnées dans leur système d'organes principal de la classification MedDRA, comme l'a demandé le CHMP. Les modifications de la formulation de certains termes, ainsi que les justifications de la conservation de certains autres ont été acceptées par le CHMP.

Suite à l'approbation de la formulation de la classe de statines par le PhVWP en novembre 2009, le texte accepté a été inclus. Comme «insomnie» et «cauchemars» étaient déjà inclus dans le RCP et que le terme de «perte de mémoire» est mentionné comme «amnésie», le TAMM a considéré que les termes additionnels n'étaient pas nécessaires pour correspondre à la formulation de la classe de statines du PhVWP et cette proposition a été acceptée par le CHMP. Les autres effets indésirables mentionnés dans la formulation de la classe de statines du PhVWP ont également été inclus.

Rubrique 4.9 – Surdosage

Le TAMM a utilisé le texte du RCP de la PRM comme texte proposé pour le RCP harmonisé, car la formulation pour le surdosage dans l'ensemble des RCP des États membres est largement identique au texte de l'actuel RCP de la PRM.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Rubrique 5.1 - Propriétés pharmacodynamiques

Les résumés des études portant sur l'effet de l'atorvastatine sur l'athérosclérose (étude REVERSAL), le syndrome coronarien aigu (étude MIRACL), la prévention de la maladie cardiovasculaire (études ASCOT-LLA et CARDS), les attaques cérébrales récurrentes (étude SPARCL) ont été inclus. Les informations issues de l'étude d'utilisation compassionnelle dans la population des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont également été incluses dans cette rubrique. Les informations relatives aux études pédiatriques n'ont pas été incluses dans cette procédure, car la saisine pédiatrique formée au titre de l'article 29 n'a pas de relation avec la présente saisine pour l'harmonisation formée au titre de l'article 30. Les procédures sont indépendantes et aucune donnée de l'une des procédures ne sera introduite dans l'autre.

Rubrique 5.2 - Propriétés pharmacocinétiques

Le TAMM a utilisé le texte de la PRM comme RCP harmonisé en incluant la formulation harmonisée proposée pour les populations spéciales comme celle des personnes âgées, la population pédiatrique, les différences entre les sexes, les patients insuffisants rénaux et hépatiques et le polymorphisme du SLOC1B1 (et ses effets sur l'exposition à l'atorvastatine) ont été inclus. Des données pharmacocinétiques pour la population pédiatrique ne sont pas disponibles.

Rubrique 5.3 - Données de sécurité préclinique

Il existe des preuves issues d'études animales que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent avoir un effet sur le développement des embryons ou des fœtus. Conformément au document d'orientation sur le RCP de septembre 2009, une déclaration brève et qualitative portant sur profil de sécurité non clinique de l'atorvastatine a été incluse.

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Les modifications apportées aux informations sur le produit atorvastatine calcique, petits comprimés ronds enrobés, sont dûment documentées et les propositions de modifications concernant l'harmonisation sont considérées comme acceptables par le CHMP.

Les principaux domaines de disharmonie qui ont été traités par le TAMM concernaient l'indication, la posologie, les mises en garde spéciales et les précautions d'emploi, les interactions avec d'autres médicaments, la grossesse et l'allaitement, les effets indésirables, les propriétés pharmacodynamiques, les propriétés pharmacocinétiques et les données de sécurité préclinique. Le TAMM a présenté des données et des arguments justificatifs concernant ces principaux domaines, qui

ont été évalués et considérés comme acceptables par le CHMP. Le RCP, l'étiquetage et la notice harmonisés qui en résultent ont été acceptés par le CHMP.

Considérant que

- l'objet de la saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;

- le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation présentée et de la discussion scientifique menée en son sein,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent à l'annexe III pour Lipitor et les noms associés (voir Annexe I).