

## **Anexo II**

***Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos***

## Conclusões científicas

### **Resumo da avaliação científica do Lipitor e nomes associados (ver Anexo I)**

- **Questões de qualidade**

As alterações do medicamento – atorvastatina cálcica, comprimidos revestidos por película, pequenos, redondos – estão bem documentadas e as alterações propostas para harmonização são consideradas aceitáveis pelo CHMP. A proposta de alteração para os comprimidos ovais grandes também é considerada aceitável.

- **Questões de eficácia e segurança**

#### **Informações clínicas**

#### **Secção 4.1 – Indicações terapêuticas**

##### **Hipercolesterolemia**

A proposta do titular da AIM relativamente às indicações de hipercolesterolemia foi fundamentada, na sua maior parte, com excepção da proposta de inclusão do texto: *“Lipitor também eleva o nível de colesterol HDL e reduz as taxas LDL/HDL e colesterol total/HDL.”* Este texto não foi aprovado pelo CHMP devido ao facto de níveis baixos de HDL não serem aceites como marcador alternativo da doença cardiovascular.

O CHMP concordou com a seguinte redacção:

##### *“Hipercolesterolemia*

*“{PRODUCT NAME} está indicado como adjuvante da dieta na redução de níveis elevados de colesterol total (C total), colesterol LDL (C-LDL), apolipoproteína B e triglicéridos em doentes com hipercolesterolemia primária, incluindo hipercolesterolemia familiar (variante heterozigótica) ou hiperlipidemia combinada (mista) (correspondente aos tipos IIa e IIb da classificação de Fredrickson) quando a resposta à dieta e a outras medidas não farmacológicas é inadequada.*

*{PRODUCT NAME} também está indicado na redução do colesterol total e colesterol LDL em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, como adjuvante de outros tratamentos de redução dos níveis lipídicos (por ex. aférese de LDL) ou quando esses tratamentos não estão disponíveis.”*

##### **Prevenção da doença cardiovascular**

As alterações ao RCM propostas basearam-se em dados do ensaio *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA)* e do estudo *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)*. As semelhanças entre os dois ensaios clínicos, bem como o calendário de conclusão dos estudos, permitiram uma revisão conjunta que possibilita uma indicação da atorvastatina na prevenção da doença cardiovascular.

A indicação proposta pelo titular da AIM para a prevenção da doença cardiovascular está de acordo com a redacção aprovada pelo CHMP em 20-23 de Março de 2006, no âmbito do procedimento de consulta previsto no n.º 12 do artigo 6.º, com a referência CHMP/76062/2006.

O CHMP concordou com a seguinte redacção:

##### *“Prevenção da doença cardiovascular*

*Prevenção de eventos cardiovasculares em doentes com risco elevado de um primeiro evento cardiovascular (ver secção 5.1), como adjuvante na correcção de outros factores de risco.”*

#### **Secção 4.2 – Posologia e modo de administração**

Não existem diferenças a nível das recomendações de dosagem para o tratamento da hipercolesterolemia relacionadas com o regime inicial e o ajuste da dose a intervalos de 4 semanas. Na

indicação para hipercolesterolemia, o titular da AIM propõe a remoção do texto adicional relacionado com as normas orientadoras. Uma vez que as normas orientadoras actuais relativas a tratamentos de redução dos níveis lipídicos estão sujeitas a constantes alterações, o CHMP concordou que não parece ser vantajoso registar esse tipo de recomendações nos textos informativos.

No que respeita à indicação relacionada com a prevenção da doença cardiovascular, a informação de dosagem é copiada do RCM do PRM.

Relativamente aos horários de toma do medicamento e refeições, a informação é copiada do RCM do PRM, onde consta a recomendação de que a dose diária seja tomada de uma vez só, a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos.

O CHMP concordou com a seguinte redacção:

#### “Posologia

*Deve ser prescrita ao doente uma dieta-padrão para redução do colesterol antes de se iniciar a administração de {PRODUCT NAME}, devendo a dieta ser mantida durante o tratamento com {PRODUCT NAME}.*

*A dose deve ser individualizada de acordo com os níveis basais de C-LDL, o objectivo terapêutico e a resposta do doente.*

*A dose inicial habitual é de 10 mg, uma vez por dia. O ajuste posológico deve ser realizado a intervalos de 4 semanas ou mais. A dose máxima é de 80 mg, uma vez por dia.*

#### Hipercolesterolemia primária e hiperlipidemia combinada (mista)

*A maioria dos doentes é controlada com {PRODUCT NAME} 10 mg, uma vez por dia. A resposta terapêutica é evidente no prazo de 2 semanas, e a resposta terapêutica máxima é observada, geralmente, no prazo de 4 semanas. A resposta mantém-se durante o tratamento crónico.*

#### Hipercolesterolemia familiar heterozigótica

*Os doentes devem iniciar o tratamento com {PRODUCT NAME} 10 mg por dia. As doses deverão ser individualizadas e ajustadas a cada 4 semanas até 40 mg por dia. Posteriormente, a dose pode ser aumentada até um máximo de 80 mg diários ou pode combinar-se um sequestrante de ácidos biliares com 40 mg de atorvastatina, uma vez por dia.*

#### Hipercolesterolemia familiar homozigótica

*Só estão disponíveis dados limitados (ver secção 5.1).*

*A dose de atorvastatina em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de 10 a 80 mg diários (ver secção 5.1). Nestes doentes, a atorvastatina deve ser utilizada como adjuvante de outros tratamentos de redução dos níveis lipídicos (por ex. aférese de LDL) ou quando esses tratamentos não estão disponíveis.*

#### Prevenção da doença cardiovascular

*Nos ensaios de prevenção primária, a dose administrada foi de 10 mg/dia. Poderão ser necessárias doses mais elevadas a fim de se obter níveis de colesterol (LDL) que estejam de acordo com as normas orientadoras actuais.....*

### Modo de administração

*{PRODUCT NAME} destina-se a administração oral. Cada dose diária de atorvastatina é administrada numa toma única, podendo ser administrada a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos."*

### Recomendações para populações especiais:

- As informações provenientes de um estudo de uso compassivo na população de doentes com hipercolesterolemia familiar homocigótica foram transferidas para a secção 5.1, conforme sugerido pelo CHMP.
- Uma revisão dos dados dos ensaios clínicos do titular da AIM não revelou qualquer questão de segurança muscular na população com insuficiência renal e uma revisão da literatura médica sugeriu que as estatinas podem ser utilizadas com segurança em pessoas com doença renal crónica (DRC). O titular da AIM considerou importante informar os médicos do potencial risco acrescido nesta população e recomendar a monitorização destes doentes para detecção de efeitos ao nível dos músculos esqueléticos, tendo sido adicionada uma referência à secção 4.4, referindo informações de precaução, relativamente ao historial do doente em termos de insuficiência renal como um potencial factor de risco para o desenvolvimento de rabdomiólise e recomendando um acompanhamento mais próximo dos sintomas musculares.
- O titular da AIM aceitou o pedido do CHMP no que respeita à inclusão de uma recomendação de precaução relativa a doentes com insuficiência hepática na secção 4.2, com referências às secções 4.4 e 5.2 do RCM harmonizado.
- Existe actualmente informação pediátrica nos Estados-Membros, tendo esta sido harmonizada e incluída.

O CHMP concordou com a seguinte redacção:

#### Insuficiência renal

*Não é necessário ajustar a dose (ver secção 4.4).*

#### Insuficiência hepática

*{PRODUCT NAME} deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência hepática (ver secções 4.4 e 5.2). {PRODUCT NAME} está contra-indicado em doentes com doença hepática activa (ver secção 4.3).*

#### Utilização nos idosos

*A eficácia e a segurança nos doentes com mais de 70 anos medicados com as doses recomendadas são semelhantes às observadas na população geral.*

#### Utilização em crianças

*O uso pediátrico só deve ser efectuado por especialistas.*

*A experiência em pediatria limita-se a um pequeno número de doentes (4 a 17 anos de idade) com dislipidemias graves, nomeadamente hipercolesterolemia familiar homocigótica. A dose inicial recomendada nesta população é de 10 mg de atorvastatina por dia. A dose poderá ser aumentada até 80 mg diários, em função da resposta e tolerabilidade. Os dados de segurança de desenvolvimento nesta população ainda não foram avaliados."*

Foram incluídas informações relativas ao tratamento concomitante com outros medicamentos na secção 4.5.

### **Secção 4.3 – Contra-indicações**

A miopia não foi incluída na lista de contra-indicações, uma vez que não foi acordada nenhuma contra-indicação referente à miopia em procedimentos anteriores ao abrigo do artigo 30.º relativos à pravastatina, sinvastatina e fluvastatina. O CHMP concordou com a proposta do titular da AIM.

Foi incluída uma contra-indicação relativa ao tratamento durante a gravidez, a amamentação e em mulheres em idade fértil que não utilizem métodos contraceptivos adequados.

As contra-indicações referentes a interacções medicamentosas não foram incluídas nesta secção, uma vez que são abordadas na secção 4.5.

O CHMP concordou com a seguinte redacção:

*"{PRODUCT NAME} está contra-indicado em doentes:*

- com hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes deste medicamento*
- com doença hepática activa ou valores elevados persistentes e inexplicáveis das transaminases séricas que excedam 3 vezes o limite superior dos valores normais*
- durante a gravidez e aleitamento e em mulheres em idade fértil que não utilizem métodos contraceptivos adequados (ver secção 4.6).*

### **Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização**

A lista de inibidores do CYP3A4 ou inibidores dos transportadores clinicamente relevantes foi tornada mais genérica, incluindo inibidores relativamente aos quais não existem dados de interacção disponíveis, mas para os quais se pode presumir uma interacção significativa, uma vez que se pode esperar um risco acrescido com todos os inibidores do CYP3A4 ou do OATP1B1 potentes. Foram recomendadas doses iniciais mais baixas de atorvastatina para inibidores potentes do CYP3A4 e doses máximas mais reduzidas de atorvastatina para inibidores potentes e moderados do CYP3A4, em conformidade com o pedido do CHMP. A suspensão temporária da atorvastatina durante a terapia com ácido fusídico foi incluída, em linha com a alteração de Tipo II ao abrigo do PRM (DE/H/0109/001-004/II/094). Conforme solicitado pelo CHMP, a referência à nefazodona como tratamento concomitante foi retirada.

### **Secção 4.5 – Interacções medicamentosas e outras formas de interacção**

Relativamente às interacções farmacocinéticas, a informação introdutória foi conservada no texto e foram adicionadas informações sobre a interacção, bem como sobre as correspondentes recomendações clínicas, como os valores de *cut-off* para recomendações especiais de dosagem ou outras recomendações. Os quatro intervalos de *cut-off* propostos pelo titular da AIM tomam em consideração o aumento proporcional à dose na exposição AUC para toda a gama de doses de atorvastatina de 10-80 mg e para as dosagens disponíveis (10, 20, 40 e 80 mg) de comprimidos de atorvastatina. O titular da AIM forneceu uma justificação satisfatória para a dosagem de atorvastatina recomendada, associada aos aumentos específicos da exposição à atorvastatina durante a co-administração com os medicamentos que interagem com a mesma. Foram recomendadas doses iniciais mais baixas de atorvastatina para inibidores potentes do CYP3A4 e doses máximas mais reduzidas de atorvastatina para inibidores potentes e moderados do CYP3A4, em conformidade com o pedido do CHMP.

A informação constante na Secção 4.5 (sob a forma de texto e de quadro) foi reorganizada de modo a que as interacções medicamentosas estão agora agrupadas sob os títulos "Efeito dos medicamentos co-administrados sobre a atorvastatina" ou "Efeito da atorvastatina sobre os medicamentos co-administrados". O titular da AIM incluiu informações sobre os mecanismos e extrapolações, conforme solicitado pelo CHMP.

### **Secção 4.6 – Gravidez e aleitamento**

O titular da AIM propõe a inclusão da contra-indicação relativa à gravidez e aleitamento e a mulheres em idade fértil que não utilizem métodos contraceptivos adequados, com uma referência à secção 4.3 do RCM. Foi incluída a informação de que foi recebido um número reduzido de notificações de anomalias congénitas após exposição a inibidores da HMG-CoA redutase. Não existe evidência que suporte um intervalo de tempo específico para a interrupção do tratamento com atorvastatina antes da

concepção. Por conseguinte, o titular da AIM não incluiu texto nesse sentido no RCM harmonizado proposto.

#### **Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

A maioria dos mercados apresenta actualmente a redacção harmonizada proposta, que está em conformidade com a norma orientadora relativa ao RCM, de Setembro de 2009. O texto harmonizado é idêntico ao texto do RCM actual aprovado no âmbito do PRM.

#### **Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis**

O titular da AIM levou a cabo uma revisão dos dados agregados dos 17 ensaios clínicos controlados por placebo realizados que se encontram na base de dados de ensaios clínicos da atorvastatina desde 24 de Junho de 2008, altura em que se deu início à revisão. O conjunto de dados agregados incluiu um total de 16 066 doentes, tratados durante um período mediano de 53 semanas. A interrupção do tratamento por reacções adversas ocorreu em 5,2% dos doentes a receber atorvastatina, contra 4,0% dos doentes a receber placebo. Foram revistos os dados relativamente a todas as doses combinadas (10-80 mg) vs. placebo, e os eventos adversos foram agrupados por classes de sistemas de órgãos. Todos os eventos adversos presentes na base de dados foram associados aos termos do dicionário MedDRA. Esta revisão identificou uma série de novos eventos adversos que foram adicionados à folha de dados nuclear (CDS - *Core Data Sheet*) da atorvastatina e, por isso, também ao RCM, bem como algumas alterações das frequências de eventos adversos existentes.

O titular da AIM concordou em deslocar as RAM especificadas para as respectivas classes de sistemas de órgãos (CSO) primárias no RCM, conforme solicitado pelo CHMP. As alterações à redacção de determinados termos, bem como as justificações para a manutenção de outros, foram aceites pelo CHMP.

No seguimento da aprovação da redacção da Classe das Estatinas pelo PhVWP em Novembro de 2009, foi incluído o texto acordado. Dado que os termos “insónia” e “pesadelos” já foram incluídos no RCM e que “perda de memória” se encontra como “amnésia”, o titular da AIM não considerou necessário acrescentar termos adicionais, para conformidade com a redacção da Classe das Estatinas do PhVWP, e essa proposta foi aceite pelo CHMP. Os restantes efeitos indesejáveis mencionados na redacção da Classe das Estatinas do PhVWP foram igualmente incluídos.

#### **Secção 4.9 – Sobredosagem**

O titular da AIM utilizou o texto do RCM do PRM como texto do RCM harmonizado proposto, uma vez que a redacção relativa à sobredosagem dos RCM de todos os Estados-Membros é essencialmente idêntica ao texto actual do RCM do PRM.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas**

Foram incluídos resumos dos estudos de investigação do efeito da atorvastatina na aterosclerose (estudo REVERSAL), na síndrome coronária aguda (ensaio MIRACL), na prevenção da doença cardiovascular (ensaios ASCOT-LLA e CARDS) e no AVC recorrente (estudo SPARCL). Também foi incluída nesta secção informação sobre o estudo do uso compassivo na população de doentes com hipercolesterolemia familiar homocigótica. A informação dos estudos pediátricos não foi incluída neste procedimento, uma vez que o processo de consulta pediátrica ao abrigo do artigo 29.º não se aplica ao presente processo de harmonização ao abrigo do artigo 30.º. Os procedimentos são independentes e não serão introduzidos dados em nenhum deles.

#### **Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas**

O titular da AIM utilizou o texto do PRM como RCM harmonizado, incluindo a redacção harmonizada proposta para as populações especiais, como idosos, população pediátrica, diferenças de sexo, doentes

com insuficiência renal e hepática e polimorfismo SLOC1B1 (e os seus efeitos a nível da exposição à atorvastatina). Não estão disponíveis dados de farmacocinética na população pediátrica.

### **Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica**

Existe evidência, com base em estudos animais, de que os inibidores da HMG-CoA redutase podem influenciar o desenvolvimento dos embriões e fetos. Em conformidade com as directrizes relativas ao RCM, de Setembro de 2009, foi incluída uma declaração qualitativa breve que aborda o perfil de segurança não-clínica da atorvastatina.

## **Fundamentos para a alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo**

As alterações do medicamento – atorvastatina cálcica, comprimidos revestidos por película, pequenos, redondos – estão bem documentadas e as alterações propostas para harmonização são consideradas aceitáveis pelo CHMP.

As principais áreas de divergência que foram abordadas pelo titular da AIM estavam relacionadas com a indicação, posologia, advertências e precauções especiais de utilização, interacções medicamentosas, gravidez e aleitamento, efeitos indesejáveis, propriedades farmacodinâmicas, propriedades farmacocinéticas e dados de segurança pré-clínica. O titular da AIM submeteu dados de suporte e argumentos relacionados com estas áreas principais, tendo estes sido avaliados e considerados aceitáveis pelo CHMP. O RCM, rotulagem e folheto informativo harmonizados resultantes foram aprovados pelo CHMP.

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,
- o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da autorização de introdução no mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado para as quais o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Lipitor e nomes associados (ver Anexo I).