

Príloha II

***Vedecké závery a odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne
charakteristických vlastností lieku, označení na obale a písomnej informácii
pre používateľov predložené Európskou agentúrou pre lieky***

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Lipitor a súvisiacich názvov (pozri prílohu I)

- **Otázky kvality**

Zmeny v liekovom produkte – atorvastatín kalcium, malé okrúhle filmom obalené tablety – sú podrobne zdokumentované a výbor CHMP považuje navrhnuté zmeny a doplnenia týkajúce sa harmonizácie za prijateľné. Návrh na zmenu v prípade veľkých oválnych tabliet sa tiež považuje za prijateľný.

- **Otázky účinnosti a bezpečnosti**

Klinické údaje

Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

Hypercholesterolémia

Návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh týkajúci sa indikácie hypercholesterolémie bol z väčšej časti podporený okrem návrhu uviesť znenie: „*Lipitor zvyšuje aj HDL-cholesterol a znižuje pomer LDL/HDL a celkového cholesterolu/HDL*“. Výbor CHMP toto znenie neschválil, pretože nízka hladina HDL sa neakceptuje ako náhradný marker kardiovaskulárneho ochorenia.

Výbor CHMP schválil toto znenie:

„Hypercholesterolémia

{NÁZOV PRODUKTU} je indikovaný ako doplnok k diéte na zníženie zvýšeného celkového cholesterolu (celkový C), LDL-cholesterolu (LDL-C), apolipoproteínu B a triglyceridov v prípade pacientov s primárnou hypercholesterolémiou vrátane familiárnej hypercholesterolémie (heterozygotný variant) alebo kombinovanej (zmiešanej) hyperlipidémie (zodpovedá typom IIa a IIb podľa Fredricksonovej klasifikácie), keď reakcia na diétu a iné nefarmakologické opatrenia nie sú adekvátne.

{NÁZOV PRODUKTU} je tiež indikovaný na zníženie celkového C a LDL-C v prípade pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou ako doplnok k inej liečbe na zníženie lipidov (napr. LDL aferéza), alebo keď takáto liečba nie je dostupná.“

Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia

Navrhnuté zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku boli založené na údajoch anglo-škandinávskej štúdie skúmajúcej výsledky kardiakov – rameno pre zníženie lipidov (ASCOT-LLA), a štúdie uskutočnenej v spolupráci skúmajúcej atorvastatín v prípade cukrovky (CARDS). Podobnosti medzi týmito dvomi klinickými štúdiami a časová synchronizácia štúdií umožnili spoločný prieskum na podporu indikácie pre atorvastatín pri prevencii kardiovaskulárneho ochorenia.

Indikácia, ktorú navrhol držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, prevencia kardiovaskulárneho ochorenia, je v súlade so znením, ktoré schválil výbor CHMP počas konania v dňoch 20. až 23. marca 2006 (CHMP/76062/2006) v súlade s postupom odporúčaným v článku 6 ods. 12.

Výbor CHMP schválil toto znenie:

„Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia

Prevenia kardiovaskulárnych udalostí v prípade pacientov s odhadnutým vysokým rizikom prvej kardiovaskulárnej udalosti (pozri časť 5.1) ako doplnok ku korekcii iných rizikových faktorov.“

Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania

V odporúčaníach týkajúcich sa dávkovania pri liečbe hypercholesterolémie nie sú žiadne rozdiely týkajúce sa režimu úvodnej dávky a titrácie dávky v 4-týždňových intervaloch. Pokiaľ ide o indikáciu hypercholesterolémie, držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhuje odstrániť ďalší text v odseku o usmerneniach. Keďže súčasné usmernenia pre liečbu na zníženie lipidov podliehajú neustálym

zmenám, výbor CHMP súhlasil s tým, že by nebolo užitočné uvádzať takéto odporúčanie v informačných textoch.

Pokiaľ ide o indikáciu prevencia kardiovaskulárneho ochorenia, informácia o dávkovaní je prevzatá zo súhrnu charakteristických vlastností lieku schváleného na základe postupu vzájomného uznávania.

Pokiaľ ide o čas príjmu lieku a jedla, informácia je prevzatá zo súhrnu charakteristických vlastností lieku schváleného na základe postupu vzájomného uznávania, kde sa odporúča podávať každú dennú dávku naraz kedykoľvek počas dňa s jedlom alebo bez jedla.

Výbor CHMP schválil toto znenie:

„Dávkovanie

Skôr ako pacient začne užívať {NÁZOV PRODUKTU}, má dodržiavať štandardnú diétu na zníženie cholesterolu a v tejto diéte má pokračovať počas liečby liekom {NÁZOV PRODUKTU}.

Dávka má byť prispôsobená pacientovi podľa hladiny LDL-C vo východiskovom bode, cieľa liečby a reakcie pacienta.

Zvyčajná úvodná dávka je 10 mg raz denne. Dávka sa má upravovať najskôr v 4-týždňových intervaloch. Maximálna dávka je 80 mg raz denne.

Primárna hypercholesterolémia a kombinovaná (zmiešaná) hyperlipidémia

Väčšina pacientov je kontrolovaná liekom {NÁZOV PRODUKTU} v dávke 10 mg raz denne. Terapeutická reakcia je zjavná do 2 týždňov a maximálna terapeutická reakcia sa zvyčajne dosiahne do 4 týždňov. Táto reakcia sa zachová počas dlhodobej liečby.

Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia

Pacienti by mali začať dávkou lieku {NÁZOV PRODUKTU} 10 mg denne. Dávky majú byť prispôsobené pacientovi a majú sa upravovať každé 4 týždne na 40 mg denne. Potom sa dávka môže buď zvýšiť na maximum 80 mg denne, alebo sekvestrant žlčových kyselín sa môže kombinovať s atorvastatínom v dávke 40 mg raz denne.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

Sú dostupné len obmedzené údaje (pozri časť 5.1).

Dávka atorvastatínu v prípade pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou je 10 až 80 mg denne (pozri časť 5.1). Atorvastatín sa má v prípade týchto pacientov užívať ako doplnok k inej liečbe na zníženie lipidov (napr. LDL aferéza), alebo keď takáto liečba nie je dostupná.

Prevenca kardiovaskulárneho ochorenia

Dávka v štúdiách primárnej prevencie bola 10 mg/deň. Možno budú potrebné vyššie dávky, aby sa dosiahla hladina LDL cholesterolu podľa súčasných usmernení.....

Spôsob podávania

{NÁZOV PRODUKTU} sa podáva perorálne. Každá denná dávka atorvastatínu sa podáva naraz a môže sa podávať kedykoľvek počas dňa s jedlom alebo bez jedla.“

Špeciálne skupiny pacientov:

- Informácia odvodená zo štúdie skúmajúcej použitie lieku v naliehavých prípadoch v skupine pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou sa presunula do časti 5.1 podľa návrhu výboru CHMP.

- V preskúmaní údajov z klinických skúšok držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh sa neodhalili obavy týkajúce sa bezpečnosti svalov v skupine pacientov s poškodením funkcie obličiek a z prieskumu

medicínskej literatúry vyplynulo, že statíny sa môžu bezpečne používať v prípade pacientov s chronickým ochorením obličiek. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh považoval za dôležité, aby lekári boli informovaní o možnom zvýšenom riziku v tejto skupine pacientov a aby sledovali týchto pacientov z hľadiska účinkov na kostrové svalstvo, a bol pridaný aj krížový odkaz na časť 4.4 týkajúci sa upozornenia na pacientovu anamnézu poškodenia funkcie obličiek ako potenciálneho rizikového faktora pre vznik rabdomyolýzy a odporúčania pozorne sledovať svalové príznaky.

- Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh splnil požiadavku výboru CHMP uviesť odporúčanie týkajúce sa opatrnosti v prípade pacientov s poškodením funkcie pečene v časti 4.2 s krížovým odkazom na časť 4.4 a 5.2 harmonizovaného súhrnu charakteristických vlastností lieku.

- V členských štátoch v súčasnosti existuje pediatrická informácia, ktorá bola harmonizovaná a uvedená.

Výbor CHMP schválil toto znenie:

„Poškodenie funkcie obličiek

Nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 4.4).

Poškodenie funkcie pečene

{NÁZOV PRODUKTU} sa má v prípade pacientov s poškodením funkcie pečene používať opatrne (pozri časť 4.4 a 5.2). {NÁZOV PRODUKTU} je kontraindikovaný v prípade pacientov s aktívnym ochorením pečene (pozri časť 4.3).

Použitie v prípade starších pacientov

Účinnosť a bezpečnosť v prípade pacientov starších ako 70 rokov užívajúcich odporúčané dávky sú podobné ako v prípade celkovej populácie.

Pediatrické použitie

Podávať liek deťom smú len špecialisti.

Pediatrické skúsenosti sú obmedzené na malý počet pacientov (vo veku od 4 do 17 rokov) so závažnými dyslipidémiami, ako je napríklad homozygotná familiárna hypercholesterolémia. Odporúčaná úvodná dávka v tejto skupine pacientov je 10 mg atorvastatínu denne. Táto dávka sa môže zvýšiť na 80 mg denne podľa reakcie a tolerovateľnosti. Údaje o bezpečnosti vývoja v tejto skupine pacientov sa nehodnotili.“

V časti 4.5 je uvedená informácia o súbežnej liečbe inými liekmi.

Časť 4.3 – Kontraindikácie

Myopatia sa v zozname kontraindikácií neuvádza, pretože pre predchádzajúce postupy týkajúce sa pravastatínu, simvastatínu a fluvastatínu podľa článku 30 nebola schválená žiadna kontraindikácia týkajúca sa myopatie. Výbor CHMP súhlasil s návrhom držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh.

Uviedla sa kontraindikácia v prípade pacientok počas gravidity, dojčenia a v prípade žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú vhodné antikoncepčné prostriedky.

V tejto časti nie sú uvedené kontraindikácie týkajúce sa liekových interakcií, pretože táto záležitosť sa rieši v časti 4.5.

Výbor CHMP schválil toto znenie:

„{NÁZOV PRODUKTU} je kontraindikovaný v prípade pacientov:

- s precitlivosťou na účinnú látku alebo na niektorú pomocnú látku tohto lieku,

- s aktívnym ochorením pečene alebo s nevysvetleným trvalým zvýšením sérovej hladiny transamináz prevyšujúcej trojnásobok horného limitu normálu,

- počas gravidity, dojčenia a v prípade žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú vhodné antikoncepčné prostriedky (pozri časť 4.6).“

Časť 4.4 – Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bol vytvorený všeobecnejší zoznam klinicky dôležitých inhibítorov CYP3A4 alebo inhibítorov transportérov vrátane inhibítorov, pre ktoré nie sú dostupné žiadne údaje o interakciách, ale v prípade ktorých by sa mohla predpokladať významná interakcia, pretože zvýšené riziko sa môže očakávať v prípade všetkých silných inhibítorov CYP3A4 alebo OATP1B1. Podľa požiadavky výboru CHMP sa odporučili nižšie úvodné dávky atorvastatínu pre silné inhibítory CYP3A4 a nižšie maximálne dávky atorvastatínu pre silné a stredne silné inhibítory CYP3A4. Uviedlo sa dočasné zastavenie používania atorvastatínu počas liečby kyselinou fusidovou v súlade so zmenou typu II schválenou na základe postupu vzájomného uznávania (DE/H/0109/001- 004/II/094). Podľa požiadavky výboru CHMP bol odstránený odkaz na nefazodon ako súbežnú liečbu.

Časť 4.5 – Liekové a iné interakcie

Pokiaľ ide o farmakokinetické interakcie, v texte sa zachovala úvodná informácia a uviedla sa informácia o interakciách a zodpovedajúce klinické odporúčanie, napríklad hraničné hodnoty pre špeciálne odporúčania týkajúce sa dávkovania alebo iné odporúčania. Štyri hraničné rozsahy, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, zohľadňujú zvýšenie expozície AUC úmerné dávke v rozsahu dávok atorvastatínu 10 – 80 mg a dostupné sily (10, 20, 40 a 80 mg) tabliet atorvastatínu. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil uspokojivé odôvodnenie navrhnutých odporúčaní týkajúcich sa dávkovania atorvastatínu spojeného so špecifickými niekoľkonásobnými zvýšeniami expozície atorvastatínu počas súbežného podávania s interagujúcimi liekmi. Na požiadanie výboru CHMP sa odporučili nižšie úvodné dávky atorvastatínu pre silné inhibítory CYP3A4 a nižšie maximálne dávky atorvastatínu pre silné a stredne silné inhibítory CYP3A4.

Informácia v časti 4.5 (v textovom a tabuľkovom formáte) sa presunula, napríklad liekové interakcie sú teraz uvedené pod nadpisom „Vplyv súbežného podávania liekov na atorvastatín“ alebo „Vplyv atorvastatínu na súbežne podávané lieky.“ Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh na požiadanie výboru CHMP uviedol mechanistickú informáciu a extrapolácie.

Časť 4.6 – Gravidita a laktácia

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhuje uviesť kontraindikáciu v prípade pacientok počas gravidity, dojčenia a v prípade žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú vhodné antikoncepčné prostriedky, spolu s krížovým odkazom na časť 4.3 súhrnu charakteristických vlastností lieku. Uviedla sa informácia, že po vystavení inhibítorom HMG-CoA-reduktázy boli hlásené zriedkavé prípady kongenitálnych anomálií. Nie je dostupný dôkaz podporujúci konkrétny časový rámec, v ktorom sa má zastaviť liečba atorvastatínom pred počatím. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh preto neuviedol toto znenie v navrhnutom harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku.

Časť 4.7 – Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Väčšina trhov má v súčasnosti navrhnuté harmonizované znenie, ktoré je v súlade s usmernením pre súhrn charakteristických vlastností lieku zo septembra 2009. Harmonizovaný text je rovnaký ako súčasný súhrn charakteristických vlastností lieku schválený na základe postupu vzájomného uznávania.

Časť 4.8 – Nežiaduce účinky

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uskutočnil prieskum spoločných údajov zo 17 dokončených klinických štúdií kontrolovaných placebom uvádzaných v databáze klinických štúdií skúmajúcich atorvastatín od 24. júna 2008, keď sa začal tento prieskum. Súbor spoločných údajov zahŕňal celkovo 16 066 pacientov liečených v priemere 53 týždňov. Zastavenie liečby v dôsledku nežiaducich reakcií sa vyskytlo v prípade 5,2 % pacientov užívajúcich atorvastatín v porovnaní so 4,0 % pacientov užívajúcich placebo. Údaje sa skúmali pre všetky kombinované dávky (10 – 80 mg) a porovnávali sa s placebom a nežiaduce udalosti boli zoradené podľa kategórií orgánových systémov. Všetky nežiaduce udalosti v databáze boli zmapované podľa terminológie MedDRA. Pri tomto prieskume sa zistilo niekoľko nových nežiaducich udalostí, ktoré boli pridané k CDS atorvastatínu, a teda aj k súhrnu charakteristických vlastností lieku, ako aj niektoré zmeny vo frekvenciách existujúcich nežiaducich udalostí.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh na požiadanie výboru CHMP súhlasil s presunutím špecifických nežiaducich liekových reakcií do ich primárneho SOC podľa MedDRA. Výbor CHMP prijal zmeny v znení určitých výrazov a odôvodnenia zachovania niektorých iných výrazov.

Tento schválený text bol uvedený po schválení znenia triedy statínov pracovnou skupinou dohľadu nad liekmi v novembri 2009. Keďže „nespavosť“ a „nočné mory“ už sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku a „strata pamäte“ je v podstate „amnézia“, držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh nepovažoval ďalšie výrazy za potrebné pre splnenie znenia triedy statínov podľa pracovnej skupiny dohľadu nad liekmi a výbor CHMP prijal tento návrh. Uviedli sa tiež ostatné nežiaduce účinky uvedené v znení triedy statínov podľa pracovnej skupiny pre dohľad nad liekmi.

Časť 4.9 – Predávkovanie

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh použil text zo súhrnu charakteristických vlastností lieku schváleného na základe postupu vzájomného uznávania ako navrhnutý harmonizovaný text pre súhrn charakteristických vlastností lieku, pretože znenie predávkovania v súhrnoch charakteristických vlastností lieku všetkých členských štátov je v podstate rovnaké ako súčasný text v súhrne charakteristických vlastností lieku schválenom na základe postupu vzájomného uznávania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Časť 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Uviedli sa súhrny štúdií skúmajúcich účinnosť atorvastatínu na aterosklerózu (štúdia REVERSAL), akútny koronárny syndróm (štúdia MIRACL), prevenciu kardiovaskulárneho ochorenia (štúdie ASCOT-LLA a CARDS) a rekurentnú mŕtvicu (štúdia SPARCL). V tejto časti je tiež uvedená informácia zo štúdie skúmajúcej použitie lieku v naliehavých prípadoch v skupine pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. V tomto postupe nie je uvedená informácia o pediatrických štúdiách, pretože pediatrické konanie podľa článku 29 nemá žiadny vzťah k tomuto konaniu týkajúcemu sa harmonizácie podľa článku 30. Tieto postupy sú od seba nezávislé a do jedného ani druhého postupu nebudú vnesené žiadne údaje.

Časť 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh použil text schválený na základe postupu vzájomného uznávania, pretože je uvedený harmonizovaný súhrn charakteristických vlastností lieku vrátane navrhnutého harmonizovaného znenia pre špeciálne skupiny pacientov, ako sú napríklad starší pacienti, pediatrickí pacienti, pacienti podľa pohlavia, pacienti s nedostatočnosťou obličiek a pečene a s polymorfizmom SLOC1B1 (a jeho vplyv na vystavenie atorvastatínu). Farmakokinetické údaje v prípade pediatrickej skupiny pacientov nie sú dostupné.

Časť 5.3 – Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie na zvieratách poskytujú dôkaz, že inhibítory HMG-CoA-reduktázy môžu ovplyvniť vývin embryí alebo plodov. V súlade s usmernením pre súhrn charakteristických vlastností lieku zo septembra 2009 je uvedený krátky a kvalitatívny výrok zahŕňajúci neklinický profil bezpečnosti atorvastatínu.

Odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení na obale a písomnej informácii pre používateľov

Zmeny v liekovom produkte – atorvastatín kalcium, malé okrúhle filmom obalené tablety – sú podrobne zdokumentované a výbor CHMP považuje zmeny a doplnenia navrhnuté pre harmonizáciu za prijateľné.

Hlavné oblasti nesúladu, ktoré riešil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, sa týkali indikácie, dávkovania, osobitných upozornení a opatrení pri používaní, liekových interakcií, gravidity a laktácie, nežiaducich účinkov, farmakodynamických vlastností, farmakokinetických vlastností a predklinických údajov o bezpečnosti. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil podporné údaje a argumenty týkajúce sa týchto hlavných oblastí, ktoré posudzoval výbor CHMP a považoval ich za prijateľné. Výbor CHMP schválil výsledný harmonizovaný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomnú informáciu pre používateľov.

Keďže

- dôvodom tohto konania bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia na obale a písomnej informácie pre používateľov,
- súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov, ktoré navrhli držitelia povolenia na uvedenie lieku na trh, sa posudzovali na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,

výbor CHMP odporučil zmeny a doplnenia v povoleniach na uvedenie lieku na trh a na tomto základe vypracovaný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov sa uvádzajú v prílohe III pre liek Lipitor a súvisiace názvy (pozri prílohu I).