

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Lipitor a související názvy (viz Příloha I)

- **Otázky kvality**

Změny registrace léčivého přípravku - atorvastatin kalcium ve formě malých kulatých potahovaných tablet – jsou rozsáhle doložené a navržené změny týkající se sjednocení hodnotí výbor CHMP jako přijatelné. Návrh změny pro velké oválné tablety je rovněž považován za přijatelný.

- **Otázky bezpečnosti a účinnosti**

Klinické údaje

Oddíl 4.1 – Terapeutické indikace

Hypercholesterolemie

Návrhy držitele rozhodnutí o registraci ohledně indikací pro léčbu hypercholesterolemie byly převážně podpořeny s výjimkou návrhu začlenit znění: „*Lipitor rovněž zvyšuje HDL cholesterol a snižuje poměr LDL a HDL a poměr celkového cholesterolu a HDL.*“ Vzhledem ke skutečnosti, že nízké hladiny HDL nejsou přijímány jako náhradní indikátor kardiovaskulárního onemocnění, nebylo *toto* výborem CHMP potvrzeno.

Výborem CHMP bylo schváleno následující znění:

„Hypercholesterolemie

„{NÁZEV PŘÍPRAVKU} je indikován jako doplněk diety ke snížení zvýšeného celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, apolipoproteinu B a hladiny triglyceridů u pacientů s primární hypercholesterolemií včetně dědičné hypercholesterolemie (heterozygotní forma) nebo kombinovanou (smíšenou) hyperlipidemií (odpovídající typu IIa nebo typu IIb podle Fredricksona), pokud odpověď na dietu a jiné nefarmakologické prostředky nebyla dostatečná.

{NÁZEV PŘÍPRAVKU} je též indikován ke snížení celkového cholesterolu a LDL cholesterolu u pacientů s homozygotní dědičnou hypercholesterolemií, jako doplněk další hypolipidemické terapie (např. LDL aferéza) nebo v případech, když tyto léčebné metody nejsou dostupné.“

Prevence kardiovaskulárních onemocnění

Navrhované změny souhrnu údajů o přípravku vycházejí z údajů studie Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA) a studie Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Podobnosti těchto dvou klinických studií, stejně jako načasování ukončení těchto studií, umožnily vydat společnou zprávu na podporu indikace atorvastatinu v prevenci kardiovaskulárního onemocnění.

Indikace navržená držitelem rozhodnutí o registraci v prevenci kardiovaskulárního onemocnění je v souladu se zněním schváleným výborem CHMP ve dnech 20.–23. března 2006 (CHMP/76062/2006) během přezkoumání podle čl. 6 odst. 12.

Výborem CHMP bylo schváleno následující znění:

„Prevence kardiovaskulárních onemocnění

Prevence kardiovaskulárních příhod u pacientů s předpokládaným vysokým rizikem první kardiovaskulární příhody (viz oddíl 5.1), jako doplněk při úpravách dalších rizikových faktorů.“

Oddíl 4.2 – Dávkování a způsob podání

V léčbě hypercholesterolemie nejsou v doporučeních ohledně dávkování žádné rozdíly, pokud jde o zahájení léčby a titraci dávky v intervalech 4 týdnů. Pro indikaci hypercholesterolemie navrhuje držitel rozhodnutí o registraci odstranění doplňujícího textu, který se týká doporučených pokynů. Protože

současné pokyny pro léčbu snižující hladinu lipidů jsou předmětem neustálých změn, výbor CHMP souhlasil, že by nebylo přínosné zařadit takovéto sdělení do informačního textu.

Pro indikaci vztahující se k prevenci kardiovaskulárního onemocnění je použita informace o dávce ze souhrnu údajů o přípravku, který byl schválen postupem vzájemného uznávání.

Pokud jde o dobu podávání léčby a jídla, použila se informace ze souhrnu údajů o přípravku schváleného postupem vzájemného uznávání, v němž se doporučuje podávat každou denní dávku najednou celou, v kteroukoli denní dobu, s jídlem nebo bez jídla.

Výborem CHMP bylo schváleno následující znění:

„Dávkování

Před zahájením léčby přípravkem {NÁZEV PŘÍPRAVKU} by měl mít pacient naordinován standardní nízkocholesterolový dietní režim, který by měl dodržovat i po celou dobu léčby přípravkem {NÁZEV PŘÍPRAVKU}.

Dávka by měla být stanovena individuálně podle výchozích hladin LDL cholesterolu, cíle léčby a podle reakce pacienta na léčbu.

Obvyklá počáteční dávka je 10 mg jednou denně. Úpravu dávkování lze provádět ve 4týdenních nebo delších intervalech. Maximální dávka je 80 mg jednou denně.

Primární hypercholesterolemie a kombinovaná (smíšená) hyperlipidémie

U většiny pacientů je dávka přípravku {NÁZEV PŘÍPRAVKU} 10 mg jednou denně postačující. Terapeutický účinek se objeví do 2 týdnů a maximálního terapeutického účinku je obvykle dosaženo během čtyř týdnů. Účinek je při dlouhodobé terapii stálý.

Heterozygotní dědičná hypercholesterolemie

Léčba se zahajuje 10 mg přípravku {NÁZEV PŘÍPRAVKU} denně. Dávku je třeba stanovit individuálně a upravovat každé 4 týdny až do dávky 40 mg denně. Poté může být dávka buď zvýšena na maximum 80 mg denně nebo se může kombinovat sekvstrant žlučových kyselin se 40 mg atorvastatinu jednou denně.

Homozygotní dědičná hypercholesterolemie

K dispozici jsou pouze omezené údaje (viz oddíl 5.1).

U pacientů s homozygotní dědičnou hypercholesterolemií je dávkování atorvastatinu 10 až 80 mg denně (viz oddíl 5.1). Atorvastatin by se měl podávat jako doplněk další hypolipidemické terapie (např. LDL aferéza) nebo v případech, když tyto léčebné metody nejsou dostupné.

Prevence kardiovaskulárních onemocnění

V primárně preventivních studiích byla použita dávka 10 mg denně. V souladu se současnými pokyny může být pro dosažení cílových hladin (LDL-) cholesterolu nutné použití vyšších dávek.

Způsob podání

Přípravek {NÁZEV PŘÍPRAVKU} je určen k perorálnímu podávání. Každá denní dávka atorvastatinu se podává najednou celá, v kteroukoli denní dobu, s jídlem nebo bez jídla."

Zvláštní skupiny pacientů:

- Informace získané ze studie, v níž byl přípravek u skupiny pacientů s homozygotní dědičnou hypercholesterolemií podáván z humanitních důvodů, byly přeřazeny do oddílu 5.1, jak doporučil výbor CHMP.

- Vyhodnocení údajů z klinických studií držitele rozhodnutí o registraci nevyvolalo otázky týkající se bezpečnosti pro svalstvo u pacientů s nedostatečnou funkcí ledvin a přehled lékařské literatury naznačuje, že statiny mohou být u pacientů s chronickým onemocněním ledvin používány bezpečně. Držitel rozhodnutí o registraci považuje za důležité, aby si lékaři byli vědomi možného zvýšeného rizika u těchto pacientů a tyto pacienty sledovali ohledně účinku na kosterní svalstvo, do oddílu 4.4 byl připojen křížový odkaz odkazující na preventivní informace ohledně nedostatečné funkce ledvin v anamnéze pacienta, jako potenciálního rizikového faktoru pro vznik rhabdomyolýzy, a doporučení pečlivého sledování svalových příznaků.

- Držitel rozhodnutí o registraci splnil požadavek výboru CHMP zahrnout do oddílu 4.2 s křížovými odkazy na oddíly 4.4 a 5.2 sjednoceného souhrnu údajů o přípravku doporučení k obezřetnosti u pacientů s nedostatečnou funkcí jater.

- Informace o podávání přípravku u dětí v členských státech jsou v současné době k dispozici. Tyto údaje byly sjednoceny a začleněny do textu.

Výborem CHMP bylo schváleno následující znění:

„Nedostatečná funkce ledvin

Úprava dávky není nutná (viz oddíl 4.4).

Porucha funkce jater

Přípravek {NÁZEV PŘÍPRAVKU} je třeba podávat s opatrností u pacientů s poruchou funkcí jater (viz oddíly 4.4 a 5.2). Přípravek {NÁZEV PŘÍPRAVKU} je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater (viz oddíl 4.3).

Použití u starších pacientů

Účinnost a bezpečnost je u pacientů starších 70 let při doporučeném dávkování srovnatelná s účinností a bezpečností u běžné populace.

Použití u dětí

U dětí by léčba měla být prováděna pouze specialisty.

Zkušenosti s léčbou u dětí jsou omezeny na malý počet pacientů (ve věku 4–17 let) se závažnými dyslipidemiemi, jako je homozygotní dědičná hypercholesterolemie. U těchto pacientů je doporučena počáteční dávka 10 mg atorvastatinu denně. Podle odpovědi na léčbu a snášenlivosti může být dávka zvýšena na 80 mg denně. Údaje o bezpečnosti léčby ve vztahu k vývoji dětí nebyly u těchto pacientů hodnoceny."

Informace týkající se současného podávání jiných léčivých přípravků byly začleněny do oddílu 4.5.

Oddíl 4.3 - Kontraindikace

Myopatie nebyla zahrnuta v seznamu kontraindikací, neboť pro předchozí řízení podle článku 30 pro pravastatin, simvastatin a fluvastatin nebyly ohledně myopatie schváleny žádné kontraindikace. Výbor CHMP souhlasil s návrhem držitele rozhodnutí o registraci.

Byla zařazena kontraindikace u pacientek v průběhu těhotenství, v období kojení a u žen v reprodukčním věku, které neužívají vhodnou antikoncepci.

Pokud jde o lékové interakce, nebyly kontraindikace do tohoto oddílu zařazeny, neboť jsou uvedeny v oddílu 4.5.

Výborem CHMP bylo schváleno následující znění:

„Přípravek {NÁZEV PŘÍPRAVKU} je kontraindikován u pacientů:

- s přecitlivělostí na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku,

- s aktivním onemocněním jater nebo s neobjasněným přetrvávajícím zvýšením sérových transamináz větším než 3násobným nad horní hranicí normálních hodnot,

- v těhotenství, v období kojení a u žen v reprodukčním věku, které neužívají vhodnou antikoncepci (viz oddíl 4.6)."

Oddíl 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Seznam klinicky významných inhibitorů CYP3A4 nebo inhibitorů transportérů byl více zobecněn a zahrnuje inhibitory, u nichž nejsou k dispozici žádné údaje o interakci, ale u nichž lze předpokládat významnou interakci, neboť zvýšené riziko může být očekáváno u všech silných inhibitorů CYP3A4 nebo OATP1B1. Podle požadavků výboru CHMP byly doporučeny nižší počáteční dávky atorvastatinu při podávání spolu se silnými inhibitory CYP3A4 a nižší maximální dávky atorvastatinu pro podávání se silnými a středně silnými inhibitory CYP3A4. Dočasné přerušování léčby atorvastatinem během léčby kyselinou fusidiovou bylo zařazeno v souladu se změnou registrace typu II v rámci procesu vzájemného uznávání (DE/H/0109/001- 004/II/094). Odkaz na nefazodon jako souběžnou léčbu byl odstraněn, jak požadoval výbor CHMP.

Oddíl 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce

U farmakokinetických interakcí byly v textu ponechány úvodní informace, zatímco údaje o interakcích, stejně jako odpovídající klinická doporučení, jako jsou hraniční hodnoty pro zvláštní doporučené dávkování nebo jiná doporučení, byly vypuštěny. Čtyři hraniční rozmezí, navržená držitelem rozhodnutí o registraci, zohledňují nárůst úměrný dávce v AUC expozici při rozmezí dávky 10–80 mg atorvastatinu a dostupné síly (10, 20, 40 a 80 mg) tablet atorvastatinu. Držitel rozhodnutí o registraci poskytl dostatečné zdůvodnění pro navrhovanou doporučenou dávkování atorvastatinu ve spojitosti s několikanásobným zvýšením expozice atorvastatinu během současného podávání se vzájemně se ovlivňujícími léky. Podle požadavků výboru CHMP byly doporučeny nižší počáteční dávky atorvastatinu při podávání se silnými inhibitory CYP3A4 a nižší maximální dávky atorvastatinu pro podávání se silnými a středně silnými inhibitory CYP3A4.

Informace v oddílu 4.5 (textové a tabulkové formáty) byly znovu uspořádány tak, že lékové interakce jsou nyní seskupeny buď pod „Účinky souběžně podávaných léčivých přípravků na atorvastatin“ nebo „Účinky atorvastatinu na souběžně podávané léčivé přípravky.“ Jak požadoval výbor CHMP, držitel rozhodnutí o registraci začlenil mechanistické informace a extrapolace.

Oddíl 4.6 – Těhotenství a kojení

Držitel rozhodnutí o registraci navrhuje zahrnout kontraindikace u pacientek během těhotenství, v období kojení a u žen v reprodukčním věku nepoužívajících vhodné antikoncepční prostředky s křížovým odkazem na oddíl 4.3 souhrnu údajů o přípravku. Byla připojena informace o zaznamenaných vzácných hlášeních o vrozených vadách po vystavení inhibitorům HMG-CoA reduktázy. Nejsou k dispozici žádné důkazy podporující konkrétní časový rámec, během něhož je třeba před počítím přerušit léčbu atorvastatinem. Držitel rozhodnutí o registraci proto nezahrnul toto znění do navrhovaného sjednoceného souhrnu údajů o přípravku.

Oddíl 4.7 - Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Většina přípravků na trhu v současné době obsahuje sjednocené znění, které je v souladu s pokyny k souhrnu údajů o přípravku ze září 2009. Sjednocený text je shodný se současným souhrnem údajů o přípravku, který byl schválen postupem vzájemného uznávání.

Oddíl 4.8 – Nežádoucí účinky

Držitel rozhodnutí o registraci provedl přezkum shromážděných údajů ze 17 dokončených placebem kontrolovaných klinických studií z databáze klinických studií s atorvastatinem od 24. června 2008, kdy byl přezkum zahájen. Spojená databáze obsahovala celkem 16 066 pacientů se střední dobou léčení 53 týdnů. Přerušování z důvodu nežádoucích účinků se vyskytlo u 5,2 % pacientů léčených atorvastatinem ve srovnání se 4,0 % pacientů užívajících placebo. Údaje byly přezkoumány pro všechny dávky (10–80 mg) ve srovnání s placebem a nežádoucí účinky byly seskupeny do kategorií orgánových systémů. Nežádoucí účinky v databázi byly zaznamenány do slovníkových termínů MedDRA. Přezkumem bylo

zjištěno několik nových nežádoucích účinků, které byly přidány do CDS atorvastatinu, a tudíž také do souhrnu údajů o přípravku, a rovněž několik změn v četnosti existujících nežádoucích účinků.

Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s přemístěním zvláštních nežádoucích účinků do jejich primární systémové orgánové třídy (SOC) MedDRA, jak požadoval výbor CHMP. Změny ve znění některých termínů a rovněž odůvodnění ponechání jiných byly výborem CHMP přijaty.

Poté, co pracovní skupina pro farmakovigilanci v listopadu 2009 odsouhlasila znění pro třídy statinů, byl začleněn přijatý text. Protože „nespavost“ a „noční můry“ byly již zahrnuty v souhrnu údajů o přípravku a „ztráta paměti“ je uvedena jako „amnézie“, nepovažoval držitel rozhodnutí o registraci doplňující termíny za nezbytné, aby bylo splněno znění pracovní skupiny pro farmakovigilanci pro třídu statinů, a tento návrh byl výborem CHMP přijat. Zbývající nežádoucí účinky zmíněné ve znění pracovní skupiny pro farmakovigilanci pro třídu statinů byly rovněž začleněny.

Oddíl 4.9 – Předávkování

Držitel rozhodnutí o registraci použil text souhrnu údajů o přípravku, který byl schválen postupem vzájemného uznávání, jako navržené sjednocené znění souhrnu údajů o přípravku, neboť znění pro předávkování ve všech souhrnech údajů o přípravku členského státu je v zásadě shodné se současným textem souhrnu údajů o přípravku schváleného postupem vzájemného uznávání.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Oddíl 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Byla začleněna shrnutí studií zkoumajících účinek atorvastatinu na aterosklerózu (studie REVERSAL), akutní koronární syndrom (studie MIRACL), prevenci kardiovaskulárního onemocnění (studie ASCOT-LLA a CARDS), opakované cévní mozkové příhody (studie SPARCL). Do tohoto oddílu byly rovněž začleněny informace ze studie, v níž byl přípravek u populace pacientů s homozygotní dědičnou hypercholesterolemií podáván z humánních důvodů. Údaje z pediatrických studií nebyly v tomto řízení zahrnuty, neboť přezkoumání podle článku 29 nemá žádný vliv na přezkoumání sjednocování podle tohoto článku 30. Postupy jsou nezávislé a žádné údaje nebudou přenášeny do jednoho nebo druhého řízení.

Oddíl 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Držitel rozhodnutí o registraci použil text schválený postupem vzájemného uznávání jako sjednocený souhrn údajů o přípravku zahrnující navržené sjednocené znění pro zvláštní skupiny populace, jako jsou starší pacienti, děti, rozdíly mezi pohlavími, pacienti s renální a jaterní nedostatečností a polymorfismem SLOC1B1 (a jeho účinky na expozici atorvastatinem). Farmakokinetické údaje u dětí nejsou k dispozici.

Oddíl 5.3 – Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích na zvířatech byl zaznamenán důkaz, že inhibitory HMG-CoA reduktázy mohou ovlivnit vývoj embrya nebo plodu. V souladu s pokyny k souhrnu údajů o přípravku ze září 2009 bylo zařazeno krátké a kvalitativní vyjádření týkající se neklinického bezpečnostního profilu atorvastatinu.

Zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích

Změny registrace přípravku - atorvastatin kalcium ve formě malých kulatých potahovaných tablet – jsou dostatečně doložené a navržené změny týkající se sjednocení hodnotí výbor CHMP jako přijatelné.

Hlavní oblasti nesouladu, na které se držitel rozhodnutí o registraci zaměřil, se týkaly indikací, dávkování, zvláštních upozornění a opatření pro použití, interakcí s jinými léčivými přípravky, těhotenství a kojení, nežádoucích účinků, farmakodynamických vlastností, farmakokinetických vlastností a předklinických údajů vztahujících se k bezpečnosti. Držitel rozhodnutí o registraci předložil podporující údaje a argumenty vztahující se k těmto hlavním oblastem. Výbor CHMP je posoudil a vyhodnotil jako přijatelné. Výsledný sjednocený souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace byly výborem CHMP schváleny.

Vzhledem k tomu, že

- předmětem předložení záležitosti k přezkoumání bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací,
- souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navržené držiteli rozhodnutí o registraci byly vyhodnoceny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Lipitor a související názvy (viz Příloha I), pro které jsou souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace součástí přílohy III.