

## **Bilag II**

*Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremlagt af EMA*

## Videnskabelige konklusioner

### **Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Lipitor og relaterede navne (se bilag I)**

- **Kvalitetsspørgsmål**

Ændringer i lægemidlet - atorvastatincalcium, små, runde, filmovertrukne tabletter - er grundigt dokumenteret, og de foreslåede ændringer vedrørende harmoniseringen anses som acceptable af CHMP. Forslaget til ændringer for de store, ovale tabletter anses også for acceptabelt.

- **Aspekter vedrørende sikkerhed og virkning**

#### **Kliniske oplysninger**

#### **Punkt 4.1 - Terapeutiske indikationer**

##### **Hyperkolesterolæmi**

Indehaveren af markedsføringstilladelsens forslag vedrørende indikationer for hyperkolesterolæmi var for størstedelens vedkommende underbygget, bortset fra forslaget om at medtage følgende ordlyd: "*Lipitor hæver også HDL-kolesterol og sænker LDL/HDL- og total kolesterol/HDL-forholdet*". Dette er ikke godkendt af CHMP, da lave HDL-niveauer ikke accepteres som surrogatmarkør for kardiovaskulær sygdom.

Følgende formulering er godkendt af CHMP:

##### *"Hyperkolesterolæmi*

*"{PRODUKTNAVN} er indiceret som supplement til diæt med henblik på reduktion af forhøjet total-kolesterol (total-C), LDL-kolesterol (LDL-C), apolipoprotein B og forhøjede triglycerider hos patienter med primær hyperkolesterolæmi, herunder familiær hyperkolesterolæmi (heterozygot variant) eller kombineret (blandet) hyperlipidæmi (svarende til type IIa og IIb i Fredricksons klassifikation), når respons på diæt og andre ikke-farmakologiske foranstaltninger er utilstrækkelig.*

*{PRODUKTNAVN} er også indiceret til at nedsætte total-C og LDL-C hos patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi som supplement til anden lipidsænkende behandling (f.eks. LDL-afese), eller hvis sådan behandling ikke er tilgængelig."*

##### **Forebyggelse af kardiovaskulær sygdom**

De foreslåede ændringer i produktresuméet var baseret på data fra Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA) og Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Lighederne mellem de to kliniske undersøgelser samt timingen af undersøgelsernes afslutning tillod en samlet vurdering til støtte for en indikation for atorvastatin til forebyggelse af kardiovaskulær sygdom.

Den indikation, som af indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslår til forebyggelse af kardiovaskulær sygdom, er på linje med den formulering, som CHMP vedtog den 20.-23. marts 2006 (CHMP/76062/2006) under indbringelsen i henhold til artikel 6, stk. 12.

Følgende formulering er godkendt af CHMP:

##### "Forebyggelse af kardiovaskulær sygdom

*Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser hos patienter, som vurderes at have en høj risiko for debut af en kardiovaskulær hændelse (se pkt. 5.1), som supplement til afhjælpning af andre risikofaktorer."*

#### **Punkt 4.2 - Dosering og indgivelsesmåde**

Der skelnes ikke i doseringsanbefalingerne for behandling af hyperkolesterolæmi med hensyn til startdosisregime og dosistitrering i intervaller på 4 uger. For hyperkolesterolæmiindikationen foreslår indehaveren af markedsføringstilladelsen at fjerne den ekstra tekst omkring retningslinjerne. Da de

nuværende retningslinjer for lipidsænkende behandling ændres hele tiden, accepterede CHMP, at det ikke ville virke nyttigt at fastsætte en sådan vejledning i de informative tekster.

For indikationen vedrørende forebyggelse af kardiovaskulær sygdom tages doseringsinformationen fra det gensidigt anerkendte produktresumé.

Vedrørende tidspunkter for indtagelse af medicin og måltider tages oplysningerne fra det gensidigt anerkendte produktresumé, hvor det anbefales, at den daglige dosis gives på én gang og på et hvilket som helst tidspunkt af dagen med eller uden føde.

Følgende formulering er godkendt af CHMP:

#### "Dosering

*Patienten bør sættes på en standardkolesterolsænkende diæt, inden der gives {PRODUKTNAVN}. Der bør fortsættes med denne diæt under behandling med {PRODUKTNAVN}.*

*Dosis bør individualiseres i henhold til basisniveau for LDL-C, mål for behandlingen og behandlingseffekt.*

*Startdosis er sædvanligvis 10 mg én gang dagligt. Dosis bør justeres med intervaller på 4 uger eller mere. Den maksimale dosis er 80 mg én gang dagligt.*

#### Primær hyperkolesterolæmi og kombineret (blandet) hyperlipidæmi

*Størstedelen af patienterne er velkontrollerede med {PRODUKTNAVN} 10 mg én gang dagligt. Terapeutisk virkning ses inden for 2 uger, og maksimal respons opnås normalt inden for 4 uger. Virkningen opretholdes under vedvarende behandling.*

#### Heterozygot familiær hyperkolesterolæmi

*Patienter bør starte med {PRODUKTNAVN} 10 mg dagligt. Dosis bør individualiseres og justeres hver 4. uge op til 40 mg dagligt. Derefter kan dosis enten øges til maksimalt 80 mg dagligt eller kombineres med en galdesyrebinder og 40 mg atorvastatin én gang dagligt.*

#### Homozygot familiær hyperkolesterolæmi

*Der er kun begrænsede data til rådighed (se pkt. 5.1).*

*Doseringen af atorvastatin til patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi er 10-80 mg dagligt (se pkt. 5.1) Atorvastatin bør anvendes som supplement til anden lipidsænkende behandling (f.eks. LDL-aferease) hos disse patienter, eller hvis sådan behandling ikke er tilgængelig.*

#### Forebyggelse af kardiovaskulær sygdom

*I de primære forebyggelsesundersøgelser var dosis 10 mg dagligt. Højere dosis kan være nødvendig for at opnå LDL-kolesterolniveauer i henhold til gældende retningslinjer.....*

#### Indgivelsesmåde

*{PRODUKTNAVN} er til oral administration. Den daglige dosis af atorvastatin gives som engangsdosis. Dosis kan gives på et hvilket som helst tidspunkt af døgnet med eller uden føde."*

Særlige patientgrupper:

- Oplysningerne fra en undersøgelse af anvendelse med særlig udleveringstilladelse hos patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi er flyttet til pkt. 5.1 som foreslået af CHMP.
- En gennemgang af indehaveren af markedsføringstilladelsens kliniske undersøgelsesdata viste ingen sikkerhedsproblemer for muskler hos patienter med nedsat nyrefunktion, og en gennemgang af litteraturen viste, at statiner er sikre til patienter med kronisk nyresygdom (CKD). Indehaveren af markedsføringstilladelsen mente, at det er vigtigt, at lægerne kender til den potentielle forhøjede risiko

i denne patientgruppe og overvåger disse patienter med hensyn til virkning på skeletmuskulaturen, og der er tilføjet en krydshenvisning til pkt. 4.4, hvor der henvises til forsigtighedsreglerne ved nedsat nyrefunktion i anamnesen som en potentiel risikofaktor for at udvikle rhabdomyolyse og anbefaling af tættere overvågning af muskelsymptomer.

- Indehaveren af markedsføringstilladelsen fulgte CHMP's anmodning om at medtage en forsigtighedsregel for patienter med nedsat leverfunktion i pkt. 4.2 med krydshenvisninger til pkt. 4.4 og 5.2 i det harmoniserede produktresumé.

- Der er i øjeblikket pædiatriske oplysninger i medlemsstaterne, og disse er harmoniseret og inkluderet.

Følgende formulering er godkendt af CHMP:

*"Nedsat nyrefunktion*

*Dosisjustering er ikke påkrævet (se pkt. 4.4).*

*Nedsat leverfunktion*

*{PRODUKTNAVN} bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). {PRODUKTNAVN} er kontraindiceret hos patienter med aktiv leversygdom (se pkt. 4.3).*

*Ældre*

*Virkning og sikkerhed hos patienter på over 70 år, som anvender de anbefalede doser, svarer til den, der ses i befolkningen generelt.*

*Børn og unge*

*Børn og unge bør kun behandles af specialister.*

*Erfaringen med børn og unge er begrænset til et lille antal patienter (i alderen 4-17 år) med svære dyslipidæmier som homozygot familiær hyperkolesterolemie. Den anbefalede startdosis i denne patientgruppe er 10 mg atorvastatin dagligt. Dosis kan øges til 80 mg dagligt efter en måneds behandling alt efter respons og tolerabilitet. Udviklingsmæssige sikkerhedsdata i denne patientgruppe er ikke evalueret."*

Oplysninger vedrørende samtidig behandling med andre lægemidler er medtaget i pkt. 4.5.

**Punkt 4.3 - Kontraindikationer**

Myopati er ikke medtaget på listen over kontraindikationer, da der ikke var aftalt nogen kontraindikation med hensyn til myopati for tidligere artikel 30-procedurer for pravastatin, simvastatin og fluvastatin. CHMP godkendte indehaveren af markedsføringstilladelsens forslag.

Der blev inkluderet en kontraindikation for patienter under graviditet og amning og for fertile kvinder, som ikke benytter sikker antikonception.

Kontraindikationer med hensyn til lægemiddelinteraktioner er ikke medtaget i dette punkt, da de er behandlet i pkt. 4.5.

Følgende formulering er godkendt af CHMP:

*"{PRODUKTNAVN} er kontraindiceret til patienter:*

*- med overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne i dette lægemiddel*

*- med aktiv leversygdom eller uforklarlig vedvarende stigning i serumtransaminaserne svarende til mere end 3 gange den øvre referenceværdi*

*- under graviditet og amning og hos kvinder i den fertile alder, som ikke benytter sikker antikonception (se pkt. 4.6)."*

#### **Punkt 4.4 - Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Listen over klinisk relevante CYP3A4-hæmmere eller transporterhæmmere er gjort mere generel og inkluderer inhibitorer, der ikke foreligger interaktionsdata for, men hvor signifikant interaktion må antages, da der kan forventes en øget risiko for alle potente CYP3A4- eller OATP1B1-hæmmere. Lavere startdoser af atorvastatin for potente CYP3A4-hæmmere og lavere maksimumdoser af atorvastatin for både potente og moderate CYP3A4-hæmmere er anbefalet, sådan som CHMP har anmodet om. Den midlertidige suspension af atorvastatin under behandling med fusidinsyre er medtaget i overensstemmelse med type II-ændringen i det gensidigt anerkendte produktresumé (DE/H/0109/001- 004/II/094). Henvisningen til nefazodon som samtidig behandling er fjernet efter anmodning fra CHMP.

#### **Punkt 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

For farmakokinetiske interaktioner er indledende oplysninger bevaret i teksten, mens oplysningerne om interaktion samt den tilsvarende kliniske anbefaling, f.eks. afskæringsværdier for særlige dosisbefalinger eller andre anbefalinger, er medtaget. De fire afskæringsintervaller, som er foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen, tager højde for den dosisproportionale stigning i AUC-eksponering over atorvastatin-dosisintervallet på 10-80 mg og de tilgængelige styrker (10, 20, 40 og 80 mg) for atorvastatin-tabletter. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt tilstrækkelig dokumentation for de foreslåede dosisbefalinger for atorvastatin ved specifikke antal gange stigninger i atorvastatineksponering under samtidig administration med interagerende lægemidler. Lavere startdoser af atorvastatin for potente CYP3A4-hæmmere og lavere maksimumdoser af atorvastatin for både potente og moderate CYP3A4-hæmmere er anbefalet, sådan som CHMP har anmodet om.

Oplysningerne i pkt. 4.5 (tekst og tabelformater) er flyttet rundt, således at lægemiddelinteraktionerne nu er grupperet under enten "Samtidigt administrerede lægemidlers indvirkning på atorvastatin" eller "Atorvastatins virkning på samtidigt administrerede lægemidler". Indehaveren har på CHMP's anmodning medtaget mekanistiske oplysninger og ekstrapoleringer.

#### **Punkt 4.6 - Fertilitet, graviditet og amning**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslår, at kontraindikationen til patienter under graviditet og amning og til fertile kvinder, som ikke benytter sikker antikonception, medtages med krydshenvisning til pkt. 4.3 i produktresuméet. Oplysningen om, at der er modtaget sjældne indberetninger om medfødte misdannelser efter eksponering over for HMG-CoA-reduktasehæmmere, er medtaget. Der er ingen dokumentation til støtte for et bestemt tidspunkt før undfangelse, hvor atorvastatin-behandling skal seponeres. Derfor har indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke medtaget denne formulering i det foreslåede harmoniserede produktresumé.

#### **Punkt 4.7 - Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

De fleste markeder har i øjeblikket den foreslåede harmoniserede formulering, som er i overensstemmelse med produktresumévejledningen fra september 2009. Den harmoniserede tekst er identisk med det nuværende gensidigt anerkendte produktresumé.

#### **Punkt 4.8 - Bivirkninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har gennemgået de poolede data fra de 17 gennemførte placebokontrollerede kliniske undersøgelser i den kliniske atorvastatin-undersøgelserdatabase pr. 24. juni 2008, hvor gennemgangen blev iværksat. Det poolede datasæt omfattede i alt 16 066 patienter, som har været behandlet i en medianperiode på 53 uger. Seponering på grund af bivirkninger forekom hos 5,2 % af de patienter, som fik atorvastatin, og hos 4,0 % af de patienter, som fik placebo. Dataene blev gennemgået for alle doser (10-80 mg) kontra placebo, og bivirkningerne blev grupperet efter kategorier af organsystemer. Bivirkningerne i databasen blev alle knyttet til MedDRA-terminologi. Denne gennemgang identificerede en række nye bivirkninger, som er tilføjet i atorvastatin-CDS og derfor også i produktresuméet, samt nogle ændringer i hyppigheder af eksisterende bivirkninger.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen accepterede at flytte de angivne ADR'er til deres primære MedDRA-systemorganklasse, sådan som CHMP havde anmodet om. Ændringer i visse formuleringer samt dokumentation for at bevare andre blev accepteret af CHMP.

Efter at arbejdsgruppen vedrørende lægemiddelovervågning blev enig om statinklasseformuleringen i november 2009, er den aftalte tekst medtaget. Da "søvnløshed" og "mareridt" allerede er medtaget i produktresuméet, og "hukommelsestab" findes som "amnesi", anså indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke yderligere termer for nødvendige for at opfylde statinklasseformuleringen fra arbejdsgruppen vedrørende lægemiddelovervågning, og dette forslag blev accepteret af CHMP. De resterende bivirkninger, som er nævnt i statinklasseformuleringen fra arbejdsgruppen vedrørende lægemiddelovervågning, er også medtaget.

#### **Punkt 4.9 - Overdosering**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har anvendt den gensidigt anerkendte produktresumétekst som den foreslåede harmoniserede produktresumétekst, da overdoseringsformuleringen i medlemsstaternes produktresuméer stort set er identisk med den nuværende gensidigt anerkendte produktresumétekst.

### **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

#### **Punkt 5.1 - Farmakodynamiske egenskaber**

Resuméer af de undersøgelser, hvor man undersøger effekten af atorvastatin på aterosklerose (REVERSAL-undersøgelsen), akut koronarsyndrom (MIRACL-undersøgelsen), forebyggelse af kardiovaskulær sygdom (ASCOT-LLA- og CARDS-undersøgelsen), tilbagevendende apopleksi (SPARCL-undersøgelsen) er medtaget. Oplysninger fra undersøgelsen om anvendelse med særlig udleveringstilladelse hos patienter med homozygot familiær hyperkolesterolemie er også medtaget i dette punkt. Oplysninger om undersøgelser med børn og unge er ikke omfattet af denne procedure, da den pædiatriske indbringelse ifølge artikel 29 ikke er relevant for denne artikel 30-harmoniseringsindbringelse. Procedurerne er uafhængige, og der bringes ikke nogen data ind i den ene eller den anden procedure.

#### **Punkt 5.2 - Farmakokinetiske egenskaber**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har anvendt den gensidigt anerkendte tekst som det harmoniserede produktresumé, inklusive den foreslåede harmoniserede formulering for særlige patientgrupper som ældre, børn og unge, kønsforskelle, patienter med nedsat nyre- og leverfunktion samt SLOC1B1-polymorfisme (og dens indvirkning på atorvastatin-eksponering) er medtaget. Der foreligger ingen farmakokinetiske data for børn og unge.

#### **Punkt 5.3 - Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er fra dyreforsøg dokumentation for, at HMG-CoA-reduktasehæmmere kan påvirke den embryoføtale udvikling. I overensstemmelse med produktresumévejledningen fra september 2009 er der medtaget korte og kvalitative udsagn om atorvastatins ikke-kliniske sikkerhedsprofil.

### **Begrundelser for ændring af produktresumé, etikettering og indlægsseddel**

Ændringer i lægemidlet - atorvastatincalcium, små, runde, filmovertukne tabletter - er grundigt dokumenteret, og de foreslåede ændringer vedrørende harmoniseringen anses som acceptable af CHMP.

De områder, der især er uenighed om, og som indehaveren af markedsføringstilladelsen har undersøgt, vedrørte indikation, dosering, særlige advarsler og forholdsregler, interaktion med andre lægemidler, fertilitet, graviditet og amning, bivirkninger, farmakokinetiske egenskaber og prækliniske sikkerhedsdata. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har indsendt underbyggende data og argumenter vedrørende disse hovedområder, som er vurderet og fundet acceptable af CHMP. Det harmoniserede produktresumé, etikettering og indlægsseddel, som er resultatet heraf, er godkendt af CHMP.

Ud fra følgende betragtninger:

- formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen,
- produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på baggrund af den fremsendte dokumentation og udvalgets videnskabelige drøftelse,

anbefalede CHMP ændringen af de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Lipitor og relaterede navne (se bilag I).