

Liite II

Euroopan lääkeviraston esittämät tieteelliset johtopäätökset ja valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamisen perusteet

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee Lipitor-valmistetta ja sen muita kauppanimiä (ks. liite I)

- **Laatua koskevat kysymykset**

Lääkevalmistetta koskevat – atorvastatiinikalsium, pienet pyöreät kalvopäällysteiset tabletit – muutokset on dokumentoitu kattavasti, ja CHMP pitää ehdotettuja yhdenmukaistamista koskevia muutoksia hyväksyttävänä. Muutosehdotusta suuriin soikeisiin tabletteihin pidetään myös hyväksyttävänä.

- **Tehoa ja turvallisuutta koskevat kysymykset**

Kliiniset tiedot

4.1 – Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

Hyperkolesterolemian käyttöaihetta koskevaa myyntiluvan haltijan ehdotusta kannatettiin pääosin, ei kuitenkaan ehdotusta sisällyttää sanamuoto *”Lipitor kohottaa myös HDL-kolesterolia ja alentaa LDL- ja HDL-kolesterolien suhdetta ja kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhdetta”*. Tätä CHMP ei hyväksynyt siitä syystä, että alhaisia HDL-pitoisuuksia ei ole hyväksytty sydän- ja verisuonitautien sijaismerkkiksi.

CHMP hyväksyi seuraavan sanamuodon:

”Hyperkolesterolemia

Lipitorin käyttöaihe on ruokavalion lisänä kohonneen kokonaiskolesterolin (total-C), LDL-kolesterolin (LDL-C), apolipoproteiini B:n ja triglyseridien alentaminen potilailla, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia, mukaan lukien perinnöllinen hyperkolesterolemia (heterosyygottinen variantti) tai kombinoitunut (sekamuotoinen) hyperlipidemia (joka vastaa Fredricksonin luokituksen tyyppiä IIa ja IIb), kun ruokavalion ja muiden lääkkeettömien keinojen vaste on riittämätön.

Lipitorin käyttöaihe on myös kokonaiskolesterolin ja LDL-kolesterolin alentaminen potilailla, joilla on homosyygottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia, yhdistettynä muihin lipidejä alentaviin hoitoihin (esimerkiksi LDL-afereesi), tai jos tällaisia hoitoja ei ole käytettävissä.”

Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

Ehdotetut valmisteyhteenvedon muutokset perustuivat Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA) -tutkimuksen ja Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) -tutkimuksen tietoihin. Näiden kahden kliinisen tutkimuksen samankaltaisuudet ja tutkimusten päättymisen ajankohta mahdollistivat yhteisen tarkastelun tukemaan atorvastatiinin käyttöaiheen sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisyssä.

Myyntiluvan haltijan ehdottama käyttöaihe sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisyssä on yhdenmukainen CHMP:n 20.–23. maaliskuuta 2006 hyväksymän sanamuodon kanssa (CHMP/76062/2006) 6(12) artiklan mukaisen käsittelypyynnön yhteydessä.

CHMP hyväksyi seuraavan sanamuodon:

”Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

Sydän- ja verisuonitautitapahtumien ehkäisy potilailla, joilla on suureksi arvioitu riski saada ensimmäisen kerran jokin sydän- ja verisuonitapahtuma (ks. kohta 5.1) muita riskitekijöitä korjaavien toimien lisänä.”

4.2 – Annostus ja antotapa

Annostusta koskevia suosituksia ei muuteta hyperkolesterolemian hoidossa aloitusannostuksen ja neljän viikon välein suoritettavan annoksen suurentamisen osalta. Hyperkolesterolemian käyttöaiheessa myyntiluvan haltija ehdottaa poistamaan ohjeiden lisätekstin. Koska lipidejä alentavan

hoidon ohjeet muuttuvat jatkuvasti, CHMP oli samaa mieltä siitä, että ei näyttäisi olevan hyödyllistä esittää tällaista ohjetta opastavissa teksteissä.

Annostustiedot sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisyyn käyttöaiheessa ovat peräisin vastavuoroisessa tunnustamismenettelyssä käytetystä valmisteyhteenvedosta.

Lääkkeenottoaika ja aterioita koskevat tiedot ovat peräisin vastavuoroisessa tunnustamismenettelyssä käytetystä valmisteyhteenvedosta, jossa suositellaan, että jokainen päivittäinen annos otetaan kerta-annoksena mihin aikaan päivästä tahansa joko aterian yhteydessä tai ilman ateriaa.

CHMP hyväksyi seuraavan sanamuodon:

”Annostus

Potilaan on noudatettava tavanomaista kolesterolia alentavaa ruokavaliota ennen Lipitorin käyttämistä, ja hänen tulisi jatkaa tätä ruokavaliota Lipitor-hoidon ajan.

Annos tulisi määrittää yksilöllisesti LDL-C-perustasojen, hoitotavoitteen ja potilaan hoitovasteen mukaan.

Tavallinen aloitusannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Annosta tulisi muuttaa neljän viikon tai sitä pitemmin välein. Enimmäisannos on 80 mg kerran vuorokaudessa.

Primaarinen hyperkolesterolemia ja kombinoitunut (sekamuotoinen) hyperlipidemia

Suurimmalle osalle potilaista sopiva hoitoannos on 10 mg Lipitoria kerran vuorokaudessa. Hoitovaste ilmenee kahden viikon kuluessa, ja enimmäisvaste saavutetaan tavallisesti neljässä viikossa. Vaste säilyy pitkäaikaishoidossa.

Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Potilaiden on aloitettava 10 mg:n vuorokausiannoksella. Annostus määritellään yksilöllisesti, ja sitä muutetaan joka neljäs viikko 40 mg:n vuorokausiannokseen asti. Tämän jälkeen annosta voidaan suurentaa enimmäisannokseen 80 mg kerran vuorokaudessa, tai 40 mg:n atorvastatiiniannokseen kerran vuorokaudessa voidaan yhdistää sappihappoja sitova lääke.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Käytettävissä on vain vähän tietoja (ks. kohta 5.1).

Potilailla, joilla on homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia, atorvastatiinin annos on 10–80 mg vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Näillä potilailla atorvastatiinia tulisi käyttää muiden lipidejä alentavien hoitojen (esimerkiksi LDL-afereesin) lisänä tai jos tällaisia hoitoja ei ole käytettävissä.

Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

Primaariehkäisyä koskevissa tutkimuksissa annos oli 10 mg vuorokaudessa. Suuremmat annokset voivat olla tarpeen käytössä olevien ohjeiden mukaisten (LDL-) kolesterolitasojen saavuttamiseksi.

Antotapa

Lipitorin antotapa on oraalinen. Jokainen päivittäinen atorvastatiinin annos otetaan kerta-annoksena mihin tahansa aikaan päivästä joko aterian yhteydessä tai ilman ateriaa.”

Erityisryhmät:

- Homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavien potilaiden nk. erityiskäyttötutkimuksen (compassionate use study) tiedot on CHMP:n ehdotuksesta siirretty kohtaan 5.1.

- Myyntiluvan haltijan kliinisten tutkimusten tietojen tarkastelu ei paljastanut lihasturvallisuutta koskevia huolenaiheita munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, ja lääketieteeseen

kirjallisuuskatsauksen mukaan statiineja voidaan turvallisesti käyttää potilailla, joilla on krooninen munuaissairaus (CKD). Myyntiluvan haltija piti tärkeänä sitä, että lääkärit ovat selvillä tämän populaation mahdollisesta lisääntyneestä riskistä ja että he seuraavat näitä potilaita luustolihasiin kohdistuvien vaikutuksien varalta, ja sitä että kohtaan 4.4 on lisätty viittaus varotoimista, jotka koskevat aikaisemmin munuaisten vajaatoimintaa sairastaneita potilaita, koska munuaisten vajaatoiminta voi olla rabdomyolyysin kehittymisen potentiaalinen riskitekijä, ja jossa suositellaan lihasoireiden tarkempaa seurantaa.

- Myyntiluvan haltija on sisällyttänyt CHMP:n pyynnön mukaisesti kohtaan 4.2 suosituksen varovaisuudesta maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden suhteen ja viittauksen yhdenmukaistetun valmisteyhteenvedon kohtiin 4.4 ja 5.2.

- Jäsenvaltioissa on tällä hetkellä pediatria käyttöä koskevia tietoja, ja ne on yhdenmukaistettu ja lisätty.

CHMP hyväksyi seuraavan sanamuodon:

"Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei tarvita (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Lipitorin käytössä tulisi noudattaa varovaisuutta potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Lipitoria ei saa antaa potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus (ks. kohta 4.3).

Läkkäät potilaat

Käytettäessä suositusannoksia teho ja turvallisuus ovat yli 70-vuotiailla samanlaisia kuin väestössä yleensä.

Pediatriset potilaat

Ainoastaan asiaan perehtyneiden lääkäreiden tulisi vastata pediatrisesta käytöstä.

Kokemus pediatrisesta käytöstä on rajoittunut pieneen potilasjoukkoon (ikä 4—17 vuotta), jolla on vakava dyslipidemia, kuten homotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia. Näiden potilaiden suositeltu aloitusannos on 10 mg atorvastatiinia vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa 80 mg:aan kerran vuorokaudessa vasteen ja siedettävyyden mukaan. Kehityksen turvallisuutta koskevia tietoja tässä potilasryhmässä ei ole arvioitu."

Tiedot samanaikaista hoidosta muilla lääkkeillä on kohdassa 4.5.

4.3 – Vasta-aiheet

Myopatiaa ei ole sisällytetty vasta-aiheiden luetteloon, koska aikaisemmissa 30 artiklan mukaisissa menettelyissä ei hyväksytty myopatiaa pravastatiinin, simvastatiinin ja fluvastatiinin vasta-aiheeksi. CHMP hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen.

Vasta-aiheisuus raskauden ja imetyksen aikana sekä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä asianmukaisia ehkäisy menetelmiä, otettiin mukaan.

Lääkkeiden yhteisvaikutusten vasta-aiheita ei sisällytetty tähän kohtaan, koska niitä on käsitelty kohdassa 4.5.

CHMP hyväksyi seuraavan sanamuodon:

"Lipitoria ei saa antaa potilaille

- jotka ovat yliherkkiä tämän lääkevalmisteen vaikuttavalle aineelle tai jollekin sen apuaineelle

- jolla on aktiivinen maksasairaus tai tuntemattomasta syystä pysyvästi suurentuneet seerumin transaminaasiarvot, jotka ylittävät kolme kertaa normaaliarvon ylärajat

- raskauden ja imetyksen aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä asianmukaisia ehkäisy menetelmiä (ks. kohta 4.6)."

4.4 - Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Luettelo kliinisesti merkittävistä CYP3A4-estäjistä tai kuljettajaproteiinin estäjistä on tehty yleisemmäksi, mukaan lukien estäjät, joista ei ole saatavilla yhteisvaikutustietoja mutta joilla voitaisiin olettaa olevan merkittävää yhteisvaikutusta, koska lisääntynyttä riskiä voidaan odottaa kaikilla tehokkailla CYP3A4- tai OATP1B1-estäjillä. CHMP:n pyynnön mukaisesti on suositeltu atorvastatiinin pienempiä aloitusannoksia käytettäessä tehokkaita CYP3A4-estäjiä ja atorvastatiinin pienempiä enimmäisannoksia käytettäessä sekä tehokkaita että kohtalaisia CYP3A4-estäjiä. Atorvastatiinin annostelun tilapäinen lopettaminen fusidiinihappohoidon aikana on sisällytetty vastavuoroisen tunnustamismenettelyn tyyppiin II muutoshakemuksen (DE/H/0109/001- 004/II/094) mukaisesti. CHMP:n pyynnön mukaisesti viittaus nefatsodonin samanaikaiseen käyttöön poistettiin.

4.5 - Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista tekstissä on säilytetty johdantotiedot ja tekstiin on lisätty tietoja yhteisvaikutuksista sekä vastaavia kliinisiä suosituksia kuten raja-arvot erityisille annossuosituksille sekä muita suosituksia. Myyntiluvan haltijan ehdottamissa neljässä raja-arvojen alueessa otetaan huomioon annoksen suhteellinen lisäys AUC-altistuksessa atorvastatiinin annosalueella 10–80 mg ja saatavilla olevien atorvastatiinitablettien vahvuudet (10, 20, 40 ja 80 mg). Myyntiluvan haltija on perustellut tyydyttävästi ehdotettuja atorvastatiinin annostelusuosituksia, jotka liittyvät atorvastatiinialtistuksen määritelyihin moninkertaistumisiin samanaikaisesti otettavien yhteisvaikutuksia aiheuttavien lääkkeiden kanssa. CHMP:n pyynnön mukaisesti on suositeltu atorvastatiinin pienempiä aloitusannoksia käytettäessä tehokkaita CYP3A4-estäjiä ja atorvastatiinin pienempiä enimmäisannoksia käytettäessä sekä tehokkaita että kohtalaisia CYP3A4-estäjiä.

Kohdan 4.5 tiedot (teksti- ja taulukkomuodossa) on järjestelty uudelleen siten, että lääkkeiden yhteisvaikutukset on nyt ryhmitelty joko otsikon "Samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden vaikutus atorvastatiiniin" tai "Atorvastatiinin vaikutus samanaikaisesti käytettyihin lääkkeisiin" alle. CHMP:n pyynnön mukaisesti myyntiluvan haltija on sisällyttänyt mekanismeja koskevia tietoja ja ekstrapolaatioita.

4.6 - Raskaus ja imetys

Myyntiluvan haltija ehdottaa lisättäväksi vasta-aiheisuuden potilailla raskauden ja imetyksen aikana sekä hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, jotka eivät käytä asianmukaisia ehkäisymenetelmiä, samoin kuin viittauksen valmisteyhteenvedon kohtaan 4.3. Tiedot siitä, että HMG-CoA-reduktaasin estäjälle altistumisen aiheuttamista synnynnäisistä poikkeamista on ilmoitettu harvoin, on lisätty. Ei ole todisteita siitä, miten paljon ennen hedelmöitymistä atorvastatiinihoito olisi lopetettava. Siten myyntiluvan haltija ei ole sisällyttänyt tätä tekstiä ehdotettuun yhdenmukaistettuun valmisteyhteenvedon.

4.7 - Vaikutus ajokykyyn ja koneenkäyttökykyyn

Markkinoilla on tällä hetkellä enimmäkseen käytössä ehdotettu yhdenmukaistettu sanamuoto, joka on syyskuussa 2009 päivätyn valmisteyhteenvedon ohjeen mukainen. Yhdenmukaistettu teksti on yhtäpitävä nykyisen hyväksytyyn vastavuoroisessa tunnustamismenettelyssä käytetyn valmisteyhteenvedon kanssa.

4.8 - Haittavaikutukset

Myyntiluvan haltija arvioi yhteiset tiedot suoritetuista 17 lumekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta atorvastatiinin kliinisten kokeiden tietokannasta sellaisena kuin se oli 24. kesäkuuta 2008, jolloin arviointi aloitettiin. Yhdistetyt tiedot kattoivat kaikkiaan 16 066 potilasta, joita hoidettiin keskimäärin 53 viikon ajan. Haittavaikutusten vuoksi hoito lopetettiin 5,2 prosentilla atorvastatiinia saaneista potilaista ja 4,0 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista. Tiedot arvioitiin kaikki annokset (10-80 mg) yhdistettyinä suhteessa lumelääkkeeseen, ja haittavaikutukset ryhmiteltiin elinryhmien luokittelun mukaisesti. Kaikki tietokannan haittavaikutukset kuvattiin MedDRA-sanaston termein. Tässä arvioinnissa tunnistettiin joukko uusia haittatapahtumia, jotka on lisätty atorvastatiinin kliinisiin tietoihin ja näin ollen myös valmisteyhteenvedon samoin kuin muutamat muutokset nykyisten haittatapahtumien esiintyvyyteen.

Myyntiluvan haltija myöntyi siirtämään määritellyt haittatapahtumat niiden ensisijaiseen MedDRAn SOC-luokitukseen CHMP:n pyynnön mukaisesti. CHMP hyväksyi eräiden termien sanamuotojen muutokset sekä perustelut sille, että erät muut pidettiin ennallaan.

Lääketurvallisuustyöryhmän marraskuussa 2009 tekemän statiiniluokan sanamuotoa koskevan sopimuksen mukaisesti hyväksytty teksti on sisällytetty. Koska valmisteyhteenvedon on jo sisällytetty "unettomuus" ja "painajaisunet", ja koska "muistin menetys" on "amnesia", myyntiluvan haltija ei katsonut lisätermien olevan tarpeen lääketurvallisuustyöryhmän statiiniluokan sanamuodon toteuttamiseksi, ja CHMP hyväksyi tämän ehdotuksen. Muut lääketurvallisuustyöryhmän statiiniluokan sanamuodossa mainitut haittavaikutukset on myös sisällytetty.

4.9 – Yliannostus

Myyntiluvan haltija on käyttänyt vastavuoroisessa tunnustamismenettelyssä käytetyn valmisteyhteenvedon tekstiä ehdotetun yhdenmukaistetun valmisteyhteenvedon tekstinä, koska yliannostusta koskeva sanamuoto on jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa olennaisesti yhdenmukainen nykyisen vastavuoroisessa tunnustamismenettelyssä käytetyn valmisteyhteenvedon tekstin kanssa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 - Farmakodynamiikka

Sisällytettiin yhteenvedot tutkimuksista, joissa selvitettiin atorvastatiinin vaikutusta ateroskleroosiin (REVERSAL-tutkimus), sepelvaltimotautikohtaukseen (MIRACL-tutkimus), sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisyyn (ASCOT-LLA- ja CARDS-tutkimus) ja uusiutuvaan aivohalvaukseen (SPARCL-tutkimus). Tähän kohtaan on myös sisällytetty tietoja homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavien potilaiden erityiskäyttötutkimuksesta (compassionate use study). Tähän menettelyyn ei ole sisällytetty pediatrien tutkimusten tietoja, koska 29 artiklan mukainen pediatrien käsittelypyyntö ei vaikuta tähän 30 artiklan mukaiseen yhdenmukaistamista koskevaan käsittelypyyntöön. Menettelyt ovat toisistaan riippumattomia, eikä tietoja siirretä menettelystä toiseen.

5.2 - Farmakokinetiikka

Myyntiluvan haltija on käyttänyt yhdenmukaistettuna valmisteyhteenvedona vastavuoroisen tunnustamismenettelyn tekstiä, jossa on ehdotettu yhdenmukaistettu sanamuoto erityisryhmistä, kuten iäkkäistä, pediatriasta potilaista, sukupuolieroista, potilaista, joilla on munuaisten ja maksan vajaatoiminta ja SLOC1B1-polymorfismi (ja sen vaikutukset atorvastatiinialtistukseen). Farmakokineettisiä tietoja pediatriasta potilaista ei ole käytettävissä.

5.3 - Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeet osoittavat, että HMG-CoA-reduktaasin estäjät voivat vaikuttaa alkion- tai sikiönkehitykseen. Syyskuussa 2009 päivätyn valmisteyhteenvedon ohjeen mukaisesti mukaan on otettu lyhyt ja kvalitatiivinen toteamus atorvastatiinin ei-kliinisestä turvallisuusprofiilista.

Valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamisen perusteet

Lääkevalmisteen – atorvastatiinikalsium, pienet pyöreät, kalvopäällysteiset tabletit – muutokset on dokumentoitu laajasti, ja CHMP pitää ehdotettuja muutoksia yhdenmukaistamisen suhteen hyväksyttävänä.

Tärkeimmät myyntiluvan haltijan käsittelemät ristiriidan aiheet koskivat käyttöaihetta, annostusta, varoituksia ja käyttöön liittyviä varotoimia, yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa, raskautta ja imetystä, haittavaikutuksia, farmakodynamiikkaa, farmakokinetiikkaa ja prekliinisiä turvallisuustietoja. Myyntiluvan haltija on toimittanut näitä tärkeimpiä aiheita koskevia puoltavia tietoja ja perusteluita, jotka CHMP on arvioinut ja hyväksynyt. CHMP hyväksyi sen johdosta yhdenmukaistetun valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkinnän ja pakkausselosteen.

Ottaen huomioon, että

- käsittelypyynnön tarkoitus oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmarkinnän ja pakkausselosteen yhdenmukaistaminen
- myyntiluvan haltijoiden esittämät valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste on arvioitu toimitetun dokumentaation ja komitean tieteellisen keskustelun perusteella

CHMP suosittelee muutosta Lipitorin ja sen muiden kauppanimien myyntilupiin, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste ovat liitteessä III (ks. liite I).