

#### **IV lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused ning ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee soovitusel lahkumise teaduslike aluste üksikasjalikud selgitused**

Ravimil on müügiluba lõppenud

# Teaduslikud järeldused ja ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee soovitusel lahknemise teaduslike aluste üksikasjalik selgitus

## 1 – Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Reniini-angiotensiini süsteem (RAS) on hormonaalne süsteem, mis reguleerib vererõhku ja vedelike tasakaalu. RAS-ile toimivad ained blokeerivad reniini-angiotensiini süsteemi erinevaid etappe, alandades vererõhku. Nende ainete kasutamist hüpertensiooni ja selle tüsistuste (sh akuutse südameinfarkti, kongestiivse südamepuudulikkuse ja kroonilise neeruhaiguse) raviks soovitatakse mitmetes kehtivates kliinilistes suunistes. RAS-ile toimivate ainete hulka kuuluvad angiotensiinkonvertaasi (ACE) inhibiitorid, nagu benasepriil, kaptopriil, tsilasapriil, delapriil, fosinopriil, imidapriil, lisinopriil, moeksipriil, perindopriil, kvinapriil, ramipriil, spirapriil, trandolapriil ja zofenopriil, angiotensiini retseptori blokaatorid (ARB-d), nagu kandesartaan, telmisartaan, valsartaan, irbesartaan, eprosartaan, olmesartaan, losartaan ja asilsartaan, ning reniini inhibiitorid, nagu aliskireen.

RAS-i kahekordse blokeerimise põhimõte, milleks kasutatakse mitut RAS-ile toimivat ainet, tuli päevakorda 1990ndate lõpus uurimismudelis, kus püstitati hüpotees, et ARB, ACE-inhibiitori või aliskireeni kombineeritud kasutamine võib anda RAS-i parema blokaadi, mis tähendab vererõhu paremat kontrolli ning suuremat nefro- ja kardioprotektiivset toimet. Viimastel aastatel on aga leitud uusi andmeid, mis tekitavad kahtlusi seoses RAS-i kahekordse blokaadi efektiivsuse ja ohutusega, kui kasutatakse ACE-inhibiitoreid, ARB-d või aliskireeni. Probleemid tõstis päevakorda Makani *et al.*<sup>1</sup> avaldatud 68 000 patsienti hõlmav metaanalüüs, mille kohaselt võivad mitmed RAS-ile toimivad ained olla seotud hüperkaleemia, hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse kõrge riskiga võrreldes ainult ühe RAS-ile toimiva aine kasutusega. Lisaks viitas metaanalüüs sellele, et mitme RAS-ile toimiva aine kasutamine ei pruugi üldise suremuse vähendamisel olla kasulikum kui ühe RAS-ile toimiva aine kasutamine. Märgiti, et inimravimite komitee on juba aliskireeni sisaldavad ravimid määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 alusel läbi vaadanud ja jõudnud järeldusele, et need ravimid peavad olema vastunäidustatud patsientidele, kellel on suhkurtõbi või mõõdukas kuni raske neerupuudulikkus ja kes võtavad ACE-inhibiitoreid või ARB-sid.

Arvestades teaduskirjanduses saadaolevaid uusi tõendeid ja tuvastatud ohutusprobleemide tõsidust, otsustas Itaalia ravimiamet (AIFA) 17. aprillil 2013 algatada nõukogu direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase läbivaatamise, tehes esildise ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomiteele ning paludes komiteel anda soovitus RAS-i kahekordse blokaadiga ravi (ACE-inhibiitorite, ARB-de või aliskireeni kombinatsioonravi) kasulikkuse ja riski kohta ning esitada arvamused, kas selles menetluses käsitletavate ravimite müügilubade suhtes tuleks rakendada seadusandlikke meetmeid.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee vaatas läbi kõik saadaolevad andmed, sh kliinilised uuringud, metaanalüüsi ja avaldatud materjalid, müügiloa hoidja vastused ning südameveresoonkonna probleemide teadusnõuanderühma aruande. Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee oli arvamusel, et suurtest kliinilistest uuringutest ja metaanalüüsides on kogutud piisavalt tõendeid lõplikult tõestamiseks, et ACE-inhibiitorite, ARB-de või aliskireeni kombinatsioonravi RAS-i kahekordse blokaadi saavutamiseks on monoraviga võrreldes seotud kõrvalnähtude, nagu hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerupuudulikkuse kõrgema riskiga, eriti diabeetilise nefropaatiaga

<sup>1</sup> Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2013 Jan 28;346:f360. doi: 10.1136/bmj.f360.

<sup>2</sup> European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for aliskiren-containing medicines, 17/02/2012,

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2012/02/news\\_detail\\_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

patsientidel. See on suur probleem, sest nendel patsientidel ja neerupuudulikkusega patsientidel võib hüperkaleemia kergemini tekkida.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee leidis, et saadaolevad efektiivsusandmed näitavad, et RAS-i kahekordse blokaadiga ravi ei ole patsientide üldpopulatsioonis märkimisväärselt kasulik, kuigi mõne tõendi kohaselt võib RAS-i kahekordse blokaadiga ravi valitud patsientide alampopulatsioonides kasulik olla. Mitmed uuringud südamepuudulikkusega patsientidel on näidanud, et teise RAS-ile toimiva aine lisamine võib vähendada nende patsientide hospitaliseerimist südamepuudulikkuse tõttu ja see on oluline kliiniline tulemusnäitaja. Seetõttu järeldas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et RAS-i kahekordse blokaadiga ravi ei tohi rutiinselt kasutada südamepuudulikkuse raviks ja selle kasutamine ei ole üldpopulatsioonis soovitatav, kuigi see võib olla kasulik teatud patsientidele, kelle sümptomeid ei saa monoraviga ravida või keda ei saa muul põhjusel teisel viisil ravida, sh diabeetilise nefropaatiaga patsiendid. Ravi peab toimuma ainult eriarsti järelevalve all ja neerufunktsiooni, elektrolüüte ja vererõhku tuleb pidevalt kontrollida.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee leidis, et saadaolevad andmed viitavad üldiselt sellele, et ohutuse ja efektiivsuse puudumine on ravimirühma toime ja leidis seega, et läbivaatamise järeldused kehtivad kõigi menetluses käsitletud toimeainete kohta.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee oli arvamisel, et menetluse käigus tuvastatud RAS-i kahekordse blokaadiga ravi ohutuse ja efektiivsuse puudumise probleem saab adekvaatselt lahendada ravimiteabe muutmisega, kasutamata täiendavaid riskivähendusmeetmeid. Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee jõudis seega järeldusele, et kõigi RAS-ile toimivate ainete ravimiteave tuleb üle vaadata, et see kajastaks tuvastatud riske ja annaks juhiseid ravimi väljakirjutajatele ja patsientidele. Lisati hoiatus, et ACE-inhibiitorite, ARB-de või aliskireeni kombinatsioonravi RAS-i kahekordse blokaadi saavutamiseks ei ole soovitatav ja kui seda peetakse absoluutselt vajalikuks, tohib see toimuda ainult eriarsti järelevalve all ning neerufunktsiooni, elektrolüüte ja vererõhku tuleb pidevalt kontrollida. Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee tõi eraldi välja, et uuringute ONTARGET<sup>3</sup> ja VA NEPHRON-D<sup>4</sup> andmete põhjal ei tohi ACE-inhibiitoreid ja ARB-sid diabeetilise nefropaatiaga patsientidel samaaegselt kasutada. Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee oli ka arvamisel, et uuringu ALTITUDE<sup>5</sup> vastunäidustuse andmeid ACE-inhibiitorite või ARB-de samaaegse kasutamise kohta koos aliskireeni sisaldavate ravimitega suhkurtõvega või neerupuudulikkusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 60 ml/min / 1,73 m<sup>2</sup>) kinnitasid läbivaadatud lisaandmed ning see teave tuleb lisada ka ARB-de ja ACE-inhibiitorite ravimiteabesse. Kandesartaani ja valsartaani sisaldavate ravimite puhul, millele on antud müügiluba ka südamepuudulikkuse raviks, rõhutati, et lisateave peab sisaldama tööka, et RAS-i kahekordse blokaadiga kombinatsioonravi ACE-inhibiitoriga võib olla kasulik teatud patsientidele, kellel ei saa kasutada muud südamepuudulikkuse ravi, kui ravimeid kasutatakse eriarsti järelevalve all ning neerufunktsiooni, elektrolüüte ja vererõhku kontrollitakse pidevalt.

<sup>3</sup> Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial

<sup>4</sup> Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes

<sup>5</sup> Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints

## Üldkokkuvõte

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee järeldas, et RAS-ile toimivate ainete kasulikkuse ja riski suhe on jätkuvalt soodne ka RAS-i kahekordse blokaadiga ravi puhul, kui ravimiteabesse tehakse vastavad muudatused.

## Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee soovitusel alused

Võttes arvesse, et

- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust, mille algatas Itaalia pärast uute tõendite ilmumist RAS-i kahekordse blokaadiga ravi efektiivsuse ja ohutuse kohta, kui kombinatsioonravis kasutatakse ACE-inhibiitoreid, angiotensiini II retseptori blokaatoreid või aliskireeni, selgitamaks, kas menetluses käsitletud ravimite müügilubade suhtes tuleks rakendada seadusandlikke meetmeid;
- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee vaatas läbi kõik saadaolevad andmed, sh kliinilised uuringud, metaanalüüsi ja avaldatud materjalid, müügiloo hoidja vastused ja südameveresoonkonna probleemide teadusnõuanderühma aruande;
- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee oli arvamisel, et eriti uuringutest ONTARGET, ALTITUDE ja VA NEPHRON-D kogutud märkimisväärsed tõendid toestavad lõplikult, et ACE-inhibiitorite, angiotensiini II retseptori blokaatorite või aliskireeni kombinatsioonravi RAS-i kahekordse blokaadi saavutamiseks on monoraviga võrreldes seotud kõrvalnähtude, nagu hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerupuudulikkuse kõrgema riskiga;
- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee leidis, et saadaolevate efektiivsusandmete kohaselt ei ole RAS-i kahekordse blokaadiga ravi patsientide üldpopulatsioonile märkimisväärselt kasulik, kuigi ravi võib kasulik olla teatud alampopulatsioonides, kui see toimub eriarsti järelevalve all ja neerufunktsiooni, elektrolüüte ning vererõhku kontrollitakse pidevalt;
- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee oli arvamisel, et RAS-i kahekordse blokaadiga ravi ohutuse ja täiendava efektiivsusega seoses tuvastatud probleemid on ravimirühma toime ja seega kehtivad läbivaatuse järeldused kõigi selles menetluses käsitletud toimeainete kohta;
- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee oli arvamisel, et RAS-i kahekordse blokaadiga ravi ohutuse ja efektiivsuse puudumisega seoses tuvastatud probleemid saab adekvaatselt lahendada ravimiteabe muudatustega, kasutamata täiendavaid riskivähendusmeetmeid.

Seega jõudis ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee järeldusele, et RAS-ile toimivate ainete kasulikkuse ja riski suhe on jätkuvalt soodne, kui nende ravimiteavet muudetakse, et see kajastaks RAS-i kahekordse blokaadiga raviga seotud probleeme. Pärast menetluse läbiviimist soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta RAS-ile toimivate ainete müügilube.

## **2 – Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee soovitusel lahknemise teaduslike aluste üksikasjalik selgitus**

Pärast ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee soovituse läbivaatamist nõustus inimravimite komitee üldiste teaduslike järelduste ja soovituse alustega. Siiski leidis inimravimite komitee, et ravimi omaduste kokkuvõtete pakutud sõnastusse tuleb teha veel mõned väikesed muudatused. Muudeti südamepuudulikkuse näidustust lõigus 4.4 (kandesartaani sisaldavad ravimid) ning lõikudes 4.2 ja 4.4 (valsartaani sisaldavad ravimid), et kahe aine sõnastused oleksid ühtlustatud. Lisaks tehti mitu tüpograafilist ja dokumentide kvaliteedi läbivaatamisega seotud muudatust. Nimelt kustutati lõigust 5.1 (kuhu need lisada soovitati) ja lõigust 4.4 (aliskireeni puhul) ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee soovitatud vastunäidustuse laused, sest need olid juba lisatud lõiku 4.3 ja seega oleks see teave olnud liiane. Praegu kehtivat ravimiteavet muudeti selle alusel.

### **Inimravimite komitee arvamus**

Inimravimite komitee nõustub pärast ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee soovituse läbivaatamist üldiste teaduslike järeldustega ja on arvamusel, et RAS-ile toimivate ainete müügilube tuleb muuta.

Ravimil on müügiluba lõppenud