

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühm arutas ravimiohutuse järelevalve riskihindamise komitee alljärgmist 7. novembri 2013 soovitus, mis käsitles lipiidihäirete raviks näidustatud nikotiinhappega sarnaseid aineid (atsipimoks).

Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitus

19. detsembril 2012 teatati Euroopa Ravimiametile ulatusliku randomiseeritud kliinilise uuringu (HDL-ravi mõju südamele käsitlenud uuring Heart Protection Study 2 – Treatment of HDL to Reduce Incidence of Vascular Events, HPS2-THRIVE) esialgsetest tulemustest. Uuringu eesmärk oli hinnata aeglaselt vabaneva nikotiinhappe/laropiprandi täiendavat kasulikkust võrreldes platseeboga enam kui 25 673 suure riskiga patsiendil. Uuringu HPS2-THRIVE esialgsete tulemuste järgi ei saavutatud uuringus esmast tulemusnäitajat (oluliste vaskulaarsete sündmuste, nt müokardiinfarkti ja ajuinsuldi riski vähenemine). Samuti täheldati, et uuringu nikotiinhapet/laropipranti saanud rühmas esines statistiliselt oluliselt rohkem mittefataalseid, ent raskeid kõrvalnähte kui platseeborühmas. Riskihindamiskomitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed, et hinnata neid ohutusprobleeme ning nende mõju tsentraalse müügilooaga kombinatsioonravimite Tredaptive, Trevaclyni ning Pelzonti kasulikkuse ja riski tasakaalule. Hindamise tulemusel soovitas riskihindamiskomitee peatada ravimite müügiload. Hindamise järel oli inimravimite komitee arvamusel, et järeldused nende kombinatsioonravimite kohta võivad kehtida ka toimeainete monopreparaatidele. Sel põhjusel algatas Taani ravimiamet direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase menetluse, et hinnata uuringu HPS2-THRIVE andmete mõju ravimite kasulikkuse ja riski tasakaalule, ning palus riskihindamiskomiteel esitada arvamus, kas ravimite müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada ning ravimite turustamine keelata. Pärast Euroopa Liidus müügiluba omavate nikotiinhapet või sarnaseid aineid sisaldavate ravimite loetelu ülevaatamist leidis riskihindamiskomitee, et ainus nikotiinhappega sarnast ainet suures annuses sisaldav ravim, mis on Euroopa Liidus endiselt näidustatud lipiidihäirete raviks, on atsipimoks. Sel põhjusel piirati menetluse ulatust atsipimoksi sisaldavatele ravimitele.

Riskihindamiskomitee leidis, et atsipimoksi kliinilise väljatöötamise andmed on väga piiratud, ja märkis, et kliinilisi ravitulemusi hindavaid uuringuid ei ole korraldatud. Riskihindamiskomitee märkis siiski, et atsipimoksi efektiivsus vere lipiidisisalduse vähendamisel teatud hüperlipoproteineemia vormidega patsientidel on tõestatud. Olemasolevate andmete järgi oli atsipimoks efektiivne vere triglütseriidisisalduse vähendamisel hüpertriglütserideemiaga patsientidel (Fredricksoni IV tüüpi hüperlipoproteineemia) ning platseebost oluliselt parem hüperkolesteroleemia ja hüpertriglütserideemiaga patsientidel (Fredricksoni IIb tüüpi hüperlipoproteineemia). Riskihindamiskomitee märkis, et atsipimoksi kasutatakse eelkõige patsientidel, kes ei talu statiini või kellel ei saavutata ainult statiinraviga triglütseriidisisalduse sihtväärtusi ja kellele seetõttu manustatakse atsipimoksi vere triglütseriidisisalduse vähendamiseks alternatiivse või täiendava ravimina. Riskihindamiskomitee leidis, et hiljutiste andmete alusel, mis seavad kahtluse alla HDL-kolesterooli sisalduse suurendamise ning südame-veresoonkonnahaiguste riski vähenemise seose, ei peaks atsipimoks olema näidustatud HDL-kolesterooli sisalduse suurendamiseks või südame-veresoonkonnahaiguste ennetamiseks. See teave lisati ravimiteabesse tervishoiutöötajate ja patsientide informeerimiseks.

Atsipimoksi ohutusandmed, sealhulgas uuringu HPS2-THRIVE andmed nikotiinhappe kohta näitasid, et atsipimoksi ohutusprofiil on hästi kirjeldatud. Enamik kõrvalnähtudest on juba loetletud atsipimoksi ravimiteabes. Riskihindamiskomitee järeldas, et olemasolevad andmed ei viita uuele ohutusteabele,

mis võiks mõjutada atsipimoksi kasulikkuse ja riski tasakaalu, välja arvatud lihastoksilisuse võimalik risk, mis lisati uue hoiatusena ravimiteabesse.

Riskihindamiskomitee kaalus ka *ad hoc*-kohtumisel konsulteeritud Euroopa spetsialistide arvamusi. Nende arvates on atsipimoksil teatud kindlates olukordades ja näidustustel teatud roll vere lipiidisisaldust vähendavas ravis, näiteks raske hüpertriglütserideemia ravis, aga seda üksnes teise või kolmanda valiku ravimina. Riskihindamiskomitee märkis ka, et spetsialistide arvates ei mõjutanud uued andmed oluliselt atsipimoksi ohutusprofiili.

Olles tutvunud kõigi olemasolevate andmetega, sealhulgas atsipimoksi käsitletud uuringute ja publikatsioonide ning atsipimoksiga sarnase aine nikotiinhappe teabega, sealhulgas uuringute AIM-HIGH ja HPS2-THRIVE andmetega, järeltas riskihindamiskomitee, et atsipimoksi efektiivsus teatud lipiidihäirete ravis on tõendatud. Atsipimoks on seetõttu endiselt üks võimalik alternatiiv selliste lipiidihäirete ravis, kus vereplasma triglütseriidisisaldus on suurenenud (Fredricksoni IV tüüpi hüperlipoproteineemia) või nii triglütseriidi- kui ka kolesteroolisisaldus on suurenenud (Fredricksoni IIb tüüpi hüperlipoproteineemia). Arvestades olemasolevaid andmeid, atsipimoksi praegust kasutamist ja spetsialistide nõuannet, oli riskihindamiskomitee samas arvamusel, et atsipimoksi tohib vere triglütseriidisisalduse vähendamiseks kasutada üksnes patsientidel, kes ei talu statiine või fibraate või kellel ei saavutata ainult satiin- või fibraatraviga vere triglütseriidisisalduse sihtväärtusi, mistõttu atsipimoks on sellistel patsientidel vere triglütseriidisisalduse vähendamisel alternatiivne või täiendav ravim. Riskihindamiskomitee muutis seepärast atsipimoksi näidustust.

Üldjäreldus

Riskihindamiskomitee järeltas, et atsipimoksi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on tavatingimustel kasutamisel endiselt soodne, kui ravimiteabesse tehakse kokkulepitud muudatused.

Riskihindamiskomitee soovitusel alused

Arvestades, et

- riskihindamiskomitee arutas Taani algatatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust, mis tulenes nikotiinhappe ja sarnaste ainete ravimiohutuse andmetest, ning otsustas piirata menetluse ulatust üksnes atsipimoksi sisaldavatele ravimitele, sest see on ainus nikotiinhappe sarnast ainet suures annuses sisaldav ravim, mis on näidustatud lipiidihäirete raviks ja millel on Euroopa Liidus müügiluba;
- riskihindamiskomitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed, sealhulgas atsipimoksiga toimunud uuringud ja publikatsioonid, müügiloo hoidja vastused ning nikotiinhappe kohta olemasolevad asjakohased andmed, sh uuringud AIM-HIGH ja HPS2-THRIVE;
- riskihindamiskomitee järeltas, et atsipimoks on efektiivne vere triglütseriidisisalduse vähendamisel hüpertriglütserideemiaga patsientidel (Fredricksoni IV tüüpi hüperlipoproteineemia) ning hüperkolesteroleemia ja hüpertriglütserideemiaga patsientidel (Fredricksoni IIb tüüpi hüperlipoproteineemia), aga olemasolevate andmete, sealhulgas meditsiiniliste teadmiste alusel atsipimoksi kasutamise kohta üksnes teise või kolmanda valiku ravimina patsientidel, kes ei ole piisaval määral reageerinud muudele ravimitele, nagu statiinid või fibraadid;
- riskihindamiskomitee leidis, et olemasolevad ohutusandmed viitavad lihastoksilisuse võimalikule riskile, mille hoiatus lisati ravimiteabesse.

Sel põhjusel järeldas riskihindamiskomitee, et atsipimoksi sisaldavate ravimite (vt I lisa) kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabesse tehakse kokkulepitud muudatused. Pärast teema arutamist soovitas riskihindamiskomitee muuta atsipimoksi sisaldavate ravimite müügilube.

Riskihindamiskomitee 7. novembri 2013 soovitusel direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k kohaselt tutvununa jõudis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühm seisukohale, et atsipimoksi müügilube tuleb muuta. Ravimi omaduste kokkuvõtete ja pakendi infolehe asjakohased lõigud on esitatud III lisas.