

Dodatak I

**Znanstveni zaključci, razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet i detaljno pojašnjenje znanstvenih razloga za razlike u
odnosu na preporuku PRAC-a**

Znanstveni zaključci i detaljno pojašnjenje znanstvenih razloga za razlike u odnosu na preporuku PRAC-a

1 – Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a

Renin-angiotenski sustav (RAS) je hormonski sustav koji regulira omjer krvnog tlaka i tekućine. Lijekovi koji djeluju na RAS djeluju blokirajući različite faze renin-angiotenskog sustava snižavajući krvni tlak, te se u mnogim aktualnim kliničkim smjernicama preporuča njihova primjena za liječenje hipertenzije i komplikacija iste (uključujući akutni infarkt miokarda, kongestivna dekompenzacija srca i kroničnu bolest bubrega). Lijekovi koji djeluju na RAS uključuju inhibitore enzima, koji konvertiraju angiotenzin (inhibitore ACE-a) poput benazeprila, kaptoprila, cilazaprila, delaprila, enalaprila, fosinoprila, imidaprila, lisinoprila, moeksiprila, perindoprila, kvinaprila, ramiprila, spiraprial, trandolaprila i zofenoprila), blokatore receptora angiotenzina (ARB-ovi) poput kandesartana, telmisartana, valsartana, irbesartana, eprosartana, olmesartana, losartana i azilsartana, te izravne inhibitori renina, poput aliskirena.

Koncept dualne RAS inhibicije putem kombinirane primjene nekoliko lijekova koji djeluju na RAS pojavio se u kasnim 1990.-ima na temelju eksperimentalnog modela koji se temelji na hipotezi da kombinirana primjena ARB-a, inhibitora ACE-a ili aliskirena može pružiti potpuniju inhibiciju RAS-a što bi moglo rezultirati boljom kontrolom krvnoga tlaka kao i nefroprotektivnim i kardioprotektivnim djelovanjem. No, pojavili su se novi podaci u prošlosti koji pobuđuju sumnju u djelotvornost te identificiraju razloge za zabrinutost za sigurnu primjenu povezane s dualnom terapijom inhibicije RAS-a pomoću kombinirane primjene inhibitora ACE, ARB-ova ili aliskirena. Posebice, objava meta analize provedene od strane Makani et al¹ koja je obuhvatila više od 68.000 bolesnika dala je povoda za zabrinutost da kombiniranje nekoliko lijekova koji djeluju na RAS može biti povezano s povišenim rizikom od hiperkalemije, preosjetljivosti i zatajenja bubrega, u usporedbi s jednokratnom primjenom jednog lijeka koji djeluje na RAS. Nadalje, meta analiza ukazuje da primjena višestrukih lijekova koji djeluju na RAS može imati više koristi od primjene jednog lijeka koji djeluje na RAS u smislu smanjivanja ukupne smrtnosti. Uočeno je da je Povjerenstvo za lijekove za primjenu kod ljudi (CHMP) već provelo pregled² sukladno članku 20. Uredbe (EK) br. 726/2004 za proizvode koji sadrže aliskiren te je zaključilo da ovi lijekovi trebaju biti kontraindicirani u bolesnika koji uzimaju inhibitore ACE-a ili ARB-ove i oboljeli su od dijabetes melitusa ili umjerenog do ozbiljnog oštećenja funkcije bubrega.

Uzimajući u obzir nove dostupne dokaze iz znanstvene literature i ozbiljnost identificiranih razloga za zabrinutost za sigurnu primjenu, Talijanska agencija za lijekove (AIFA) odlučila je pokrenuti pregled sukladno članku 31. Direktive Vijeća 2001/83/EZ dana 17. travnja 2013., upućujući predmet Povjerenstvu za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) i tražeći od PRAC-a da izda preporuku o omjeru koristi i rizika dualne terapije inhibicije RAS-a putem kombinirane primjene inhibitora ACE-a, ARB-ova ili aliskirena, te je li potrebno poduzeti bilo kakve regulatorne mjere u vezi s odobrenjima za stavljanje u promet lijeka uključenog u ovaj postupak.

PRAC je pregledao ukupnost dostupnih podataka, uključujući i klinička ispitivanja, meta analizu i publikacije, odgovore nositelja odobrenja kao i izvješće Znanstvene savjetodavne grupe za kardiovaskularna pitanja (SAG CVS). PRAC je mišljenja da postoje značajni dokazi iz velikih kliničkih ispitivanja i meta analiza koje definitivno demonstriraju da je dualna terapija inhibicije RAS-a putem kombinirane primjene inhibitora ACE-a, ARB-ova ili aliskirena povezana s povišenim rizikom od nuspojava, uključujući hipotenziju, hiperkalemiju i zatajenje bubrega u usporedbi s monoterapijom,

¹ 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.

² 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

posebice u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom. Ovo je razlog za posebnu zabrinutost budući da su ovi bolesnici i bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega već posebno skloni razvijanju hiperkalemije.

PRAC je zaključio da dostupni podaci o djelotvornosti ukazuju da dualna terapija inhibicije RAS-a ne pruža dovoljno značajnu korist kod opće populacije bolesnika, iako postoje dokazi koji ukazuju da određene odabrane podpopulacije bolesnika mogu imati koristi od ove dualne terapije inhibicije RAS-a. Posebice, niz ispitivanja provedenih kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom pokazala su da dodavanje drugog lijeka koji djeluje na RAS može smanjiti stopu prijema u bolnicu uslijed srčane insuficijencije u bolesnika sa srčanom insuficijencijom, što se smatra značajnom kliničkom završnom točkom. Stoga je PRAC zaključio da se dualna terapija inhibicije RAS-a mora rutinski koristiti za liječenje srčane insuficijencije i ne preporuča se u opće populacije iako su koristi uočljive kod pojedinih bolesnika, koji ostaju simptomatski prilikom primanja monoterapije ili koji ne mogu na drugi način koristiti alternativne terapije, uključujući potencijalne bolesnike s dijabetičkom nefropatijom. Liječenje mora nastupiti samo pod specijalističkim nadzorom i predmetom je učestalog praćenja funkcije bubrega, elektrolita i krvnoga tlaka.

PRAC je zaključio da cjelokupni dostupni podaci pružaju značajne naznake da zabrinutosti identificirane u vezi sa sigurnošću i nedostatkom učinkovitosti su djelovanje klase te se stoga smatra da se zaključci u pregledu primjenjuju na sve djelatne tvari uključene u postupak.

PRAC je mišljenja da se zabrinutostima identificiranim tijekom ovog postupka u vezi sa sigurnošću te nedostatkom djelotvornosti dualne terapije inhibicije RAS-a može primjereno upravljati izmjenom informacija o proizvodu, bez potrebe dodatnih mjera za smanjivanje rizika. Stoga je PRAC zaključio da se informacije o proizvodu svih lijekova koji djeluju na RAS trebaju pregledati kako bi se prikazali identificirani rizici i pružile smjernice propisivačima i bolesnicima. Uvršteno je upozorenje kako bi se navelo da se ne preporuča dualna terapija inhibicije RAS-a kombiniranom primjenom inhibitora ACE-a, ARB-ova ili aliskirena, te, samo ako je apsolutno neophodno, treba nastupiti uz nadzor specijalista i predmetom je čestog pažljivog praćenja funkcije bubrega, elektrolita i krvnoga tlaka. No, PRAC je jasno naveo na temelju podataka dostupnih iz ispitivanja ONTARGET³ i VA NEPHRON-D⁴ da se inhibitori ACE-a i ARB-a ne smiju koristiti istovremeno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom. PRAC je također bio mišljenja da su kontraindikacije temeljene na podacima ispitivanja ALTITUDE⁵ u vezi s istovremenom primjenom inhibitora ACE-a ili ARB-ova s proizvodima koji sadrže aliskiren u bolesnika s dijabetesom melitusom ili oštećenjem bubrega (stopa glomerularne filtracije (GFR) < 60 ml/min/1.73 m²) potvrđenim dodatnim pregledom podataka te da se također treba uvrstiti u informacije o proizvodu za ARB-ove i inhibitore ACE-a. U slučaju proizvoda koji sadrže kandesartan i valsartan, koji su također odobreni za liječenje srčane insuficijencije, usuglašene su dodatne informacije kako bi se prikazala činjenica da dualna terapija inhibicije RAS-a u kombinaciji s inhibitorom ACE može biti od koristi u određenih bolesnika koji ne mogu koristiti druge terapije za srčanu insuficijenciju, ukoliko se iste koriste pod specijalističkim nadzorom i predmetom su čestog pažljivog praćenja funkcije jetre, elektrolita i krvnoga tlaka.

³ ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial

⁴ Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes

⁵ Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints

Cjelokupan zaključak

PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika lijekova koji djeluju na RAS ostaje povoljan, uključujući i kontekst dualne terapije inhibicije RAS-a, što je predmetom usuglašenih revizija na informacije o proizvodu.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da

- je PRAC razmotrio postupak sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EZ pokrenut od strane Italije nakon pojavljivanja novog dokaza o djelotvornosti i sigurnosti dualne terapije inhibicije RAS-a putem kombinirane primjene inhibitora ACE-a, inhibitora receptora angiotenzina II ili aliskirena, kako bi se utvrdilo trebaju li se poduzeti regulatorne mjere u vezi s odobrenjima za stavljanje u promet lijeka uključenog u ovaj postupak.
- je PRAC pregledao ukupnost dostupnih podataka, uključujući i klinička ispitivanja, meta analizu i publikacije, odgovore nositelja odobrenja kao i izvješće Znanstvene savjetodavne grupe za kardiovaskularna pitanja;
- je PRAC mišljenja da postoji razmjeran dokaz, posebice iz ispitivanja ONTARGET, ALTITUDE i VA NEPHRON-D koji jednoznačno dokazuje da je dualna terapija blokade RAS-a putem kombinirane primjene inhibitora ACE-a, inhibitora receptora angiotenzina II ili aliskirena povezana s povećanim rizikom od nuspojava, uključujući hipotenziju, hiperkalemiju i zatajenje bubrega u usporedbi s monoterapijom;
- je PRAC mišljenja da dostupni podaci o djelotvornosti ukazuju da dualna terapija inhibicije RAS-a ne pruža dovoljno značajnu korist kod opće populacije bolesnika, iako postoje dokazi koji ukazuju da određene odabrane podpopulacije bolesnika mogu imati koristi od ove dualne terapije inhibicije RAS-a, samo ukoliko nastupi pod specijalističkim nadzorom i predmetom je učestalog praćenja funkcije bubrega, elektrolita i krvnoga tlaka;
- je PRAC zaključio da cjelokupni dostupni podaci pružaju značajne naznake da su zabrinutosti identificirane u vezi sa sigurnošću i nedostatkom učinkovitosti djelovanje klase te se stoga smatra da se zaključci u pregledu primjenjuju na sve djelatne tvari uključene u postupak;
- je PRAC mišljenja da se identificiranim zabrinutostima u vezi sa sigurnošću i nedostatkom dodatne djelotvornosti dualne terapije inhibicije RAS-a može primjereno upravljati promjenama u informacijama o proizvodu, bez potrebe dodatnih mjera za smanjivanje rizika.

Kao posljedicu PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika lijekova koji djeluju na RAS ostaje povoljan ukoliko se njihove informacije o proizvodu pregledaju kako bi se prikazale zabrinutosti povezane s dualnom terapijom inhibicije RAS-a. Razmatrajući predmet, PRAC je stoga preporučio izmjenu odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji djeluju na RAS.

2 – Detaljno pojašnjenje znanstvenih razloga za razlike u odnosu na preporuku PRAC-a

Nakon pregleda preporuke izdane od strane PRAC-a, CHMP se suglasio sa cjelokupnim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku. No, CHMP je smatrao da su potrebne manje dodatne izmjene u tekstu koji se predlaže za Sažetak opisa svojstava lijeka. Izmjene su učinjene u indikaciji za srčanu insuficijenciju dio 4.4. za proizvode koji sadrže kandesartan i u djelu 4.2 te 4.4 za lijekove koji sadrže valsartan, kako bi se što više uskladio tekst za dvije podtvare. Nadalje, učinjen je niz tipografskih izmjena i izmjena povezanih s QRD-om. Posebice su obrisane izjave o kontraindikacijama preporučene od strane PRAC-a u dijelovima 5.1 (gdje je predloženo) i od dijela 4.4 za aliskiren, budući da je isto već predloženo u dijelu 4.3 i stoga se smatra suvišnim. Izvršene su odgovarajuće promjene, na mjestima gdje je to bilo bitno, u odnosu na trenutno odobrene informacije.

Mišljenje CHMP-a

Nakon razmatranja preporuke PRAC-a, CHMP je suglasan sa cjelokupnim znanstvenim zaključcima donesenima od strane PRAC-a i mišljenja je da treba izmijeniti odobrenja za stavljanje u promet lijekove koji djeluju na RAS.