

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)) apsvairstė toliau pateikiamą Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) 2013 m. lapkričio 7 d. rekomendaciją dėl su nikotino rūgštimi susijusių medžiagų (acipimokso), skirtų lipidų sutrikimams gydyti.

PRAC rekomendacija

2012 m. gruodžio 19 d. Europos vaistų agentūrai buvo pranešta apie preliminarinius didelio atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo (Širdies apsaugos tyrimas Nr. 2, DTL gydymas siekiant sumažinti kraujagyslių reiškinių atvejų, HPS2-THRIVE) rezultatus; šiuo tyrimu buvo siekiama, lyginant su placebo, įvertinti didėjančią pailginto atpalaidavimo preparato su nikotino rūgšties ir laropiranto deriniu naudą daugiau kaip 25 673 prie didelės rizikos grupės priskiriamiems pacientams. Preliminarūs tyrimo HPS2-THRIVE rezultatai parodė, kad atliekant šį tyrimą nepavyko pasiekti pirminės vertinamosios baigties (svarbių kraujagyslių reiškinių, kaip antai širdies smūgio ir insulto rizikos sumažėjimo) ir kad, lyginant su placebo grupe, nikotino rūgšties ir laropiranto derinio grupėje statistiškai reikšmingai padaugėjo nemirtinų, bet rimtų nepageidaujamų reiškinių. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) peržiūrėjo visus turimus duomenis, kad galėtų įvertinti minėtus rūpestį keliančius saugumo klausimus ir jų poveikį centralizuotos procedūros būdu įregistruotų sudėtinių preparatų Tredaptive, Trevaclyn ir Pelzont naudai ir rizikos santykiui. Atlikęs peržiūrą, PRAC rekomendavo sustabdyti šių preparatų rinkodaros leidimų galiojimą. Užbaigus šias procedūras, PRAC laikėsi nuomonės, kad su sudėtiniais preparatais susiję rūpestį keliantys klausimai gali būti svarbūs vartojant ir vienkomenčius preparatus, todėl Danijos sveikatos ir vaistų tarnyba inicijavo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą peržiūrą, kad galėtų įvertinti tyrimo HPS2-THRIVE duomenų poveikį šių preparatų naudai ir rizikos santykiui ir pateikti savo rekomendaciją, ar nereikėtų panaikinti jų rinkodaros leidimų, sustabdyti jų galiojimą, pakeisti jų sąlygų, ar šiuos leidimus reikėtų palikti, ir ar nereikėtų uždrausti tiekti šiuos vaistinius preparatus. Peržiūrėjęs ES įregistruotų preparatų, kurių sudėtyje yra nikotino rūgšties ar susijusių medžiagų, sąrašą, PRAC atkreipė dėmesį, kad acipimokso yra vienintelė gydant lipidų sutrikimus didelėmis dozėmis vartojama medžiaga, kuria vis dar leidžiama prekiauti ES, todėl procedūros apimtis buvo apribota, į ją įtraukiant tik tuos preparatus, kurių sudėtyje yra acipimokso.

PRAC laikėsi nuomonės, kad kuriant acipimokso preparatus sukaupta labai nedaug klinikinių tyrimų duomenų ir atkreipė dėmesį, kad nebuvo atlikta nė vieno klinikinių pasekmių tyrimo. Nepaisant to, PRAC laikėsi nuomonės, kad acipimokso veiksmingumas siekiant sumažinti lipidų kiekį tam tikrų formų hiperlipoproteinemija sergančių pacientų kraujyje yra įrodytas. Remiantis turimais duomenimis, laikytasi nuomonės, kad acipimokso veiksmingai mažina trigliceridų kiekį hipertrigliceridemija (IV tipo pagal Fredriksono (*Fredrickson*) klasifikaciją hiperlipoproteinemija) sergančių pacientų organizme ir yra gerokai pranašesnis už placebo gydant hipercholesterolemiją ir hipertrigliceridemiją (IIb tipo pagal Fredriksono klasifikaciją hiperlipoproteinemija) sergančius pacientus. PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad acipimokso ypač naudingas pacientams, kurie netoleruoja statinų arba kuriems taikytas gydymas vienais statinais buvo nepakankamai veiksmingas siekiant sumažinti trigliceridų kiekį, todėl šiems pacientams acipimokso galima vartoti kaip pakaitinį arba kaip papildomą vaistą trigliceridų kiekiui sumažinti. Taip pat PRAC sutiko, kad atsižvelgiant į neseniai gautus duomenis, kuriuos įvertinus iškilę abejonių dėl didėjančios DTL cholesterolio kiekio sąsajos su mažėjančia širdies ir kraujagyslių sistemos ligos rizika, acipimokso neturėtų būti skiriamas siekiant padidinti DTL cholesterolio kiekį ar išvengti

širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų. Siekiant tinkamai informuoti sveikatos priežiūros paslaugų teikėjus ir pacientus, ši informacija buvo įtraukta į preparato informacinius dokumentus.

Iš turimų su saugumu susijusių duomenų apie acipimoksa, įskaitant tyrimo HPS2-THRIVE gautus duomenis apie nikotino rūgštį, buvo matyti, kad acipimokso saugumo charakteristikos gerai ištirtos. Informacija apie daugumą nustatytų nepageidaujamų reiškinių jau įtraukta į acipimokso informacinius dokumentus ir PRAC laikėsi nuomonės, kad turimi duomenys neatskleidė jokios naujos su saugumu susijusios informacijos, kuri turėtų poveikį acipimokso naudos ir rizikos santykiui, išskyrus galimą toksinio poveikio raumenims riziką, dėl kurios preparato informaciniai dokumentai buvo papildyti atitinkamu įspėjimu.

PRAC taip pat atsižvelgė į Europos šalių ekspertų, su kuriais konsultuotasi *ad hoc* ekspertų grupės posėdžio metu, nuomones; pasak jų, acipimoksas yra svarbus, kai lipidų kiekį siekiama sumažinti esant išsamiai apibrėžtomis aplinkybėms ir indikacijoms, pvz., gydant sunkią hipertrigliceridemiją, bet tik kaip antraeilis ar trečiaeilis vaistas. Taip pat PRAC atkreipė dėmesį, jog ekspertų teigimu, šiuo metu turimi duomenys neturi didelės įtakos acipimokso saugumo charakteristikoms.

Peržiūrėjęs visus turimus duomenis, įskaitant acipimokso tyrimus ir publikacijas apie šį vaistą, taip pat duomenis apie susijusią medžiagą nikotino rūgštį, įskaitant tyrimus AIM-HIGH ir HPS2-THRIVE, PRAC laikėsi nuomonės, kad acipimokso veiksmingumas gydant tam tikrus išsamiai ištirtus lipidų sutrikimus yra įrodytas ir todėl acipimoksa galima toliau vartoti kaip pakaitinį vaistą gydant lipidų sutrikimus, kuriais sergant padidėja trigliceridų (sergant IV tipo pagal Fredriksono klasifikaciją hiperlipoproteinemija) arba ir trigliceridų, ir cholesterolio (sergant IIb tipo pagal Fredriksono klasifikaciją hiperlipoproteinemija) kiekis kraujo plazmoje. Tačiau, atsižvelgdamas į turimus duomenis ir dabartinę preparato vartojimo praktiką ir remdamasis konsultacijomis su ekspertais, PRAC laikėsi nuomonės, kad acipimoksa reikėtų vartoti trigliceridų kiekiui sumažinti tik tokiems pacientams, kurie netoleruoja statinų arba fibratų arba kuriems gydymo vienais statinais ar fibratais nepakanka trigliceridų kiekiui sumažinti, todėl šis vaistas turėtų būti skiriamas šiems pacientams kaip pakaitinis arba papildomas vaistas trigliceridų kiekiui sumažinti. Todėl PRAC atitinkamai patikslino vaisto indikaciją.

Bendroji išvada

PRAC priėjo prie išvados, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamų preparatų, kurių sudėtyje yra acipimokso, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu bus padaryti tie preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvairstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą, kurią remdamasi farmakologinio budrumo duomenimis apie nikotino rūgštį ir susijusias medžiagas inicijavo Danija, ir nusprendė apriboti procedūros apimtį, į ją įtraukiant tik tuos preparatus, kurių sudėtyje yra acipimokso – vienintelės ES įregistruotos su nikotino rūgštimi susijusios medžiagos, kuri vartojama didelėmis dozėmis gydant lipidų sutrikimus;
- PRAC peržiūrėjo visus turimus duomenis, įskaitant acipimokso tyrimus ir publikacijas apie šį vaistą, taip pat rinkodaros leidimo turėtojo pateiktus atsakymus ir atitinkamus duomenis apie nikotino rūgštį, įskaitant tyrimus AIM-HIGH ir HPS2-THRIVE;

- PRAC laikėsi nuomonės, kad acipimoksas yra veiksmingas siekiant sumažinti trigliceridų kiekį hipertrigliceridemija (IV tipo pagal Fredriksono klasifikaciją hiperlipoproteinemija) bei hipercholesterolemija ir hipertrigliceridemija (IIb tipo pagal Fredriksono klasifikaciją hiperlipoproteinemija) sergančių pacientų organizme, bet – remiantis turimais įrodymais, įskaitant dabartines medicinos žinias apie acipimokso vartojimą, – tik kaip antros arba trečios eilės vaistas gydant pacientus, kurių gydymas kitais vaistais, pvz., statinais arba fibratais, buvo nepakankamai veiksmingas;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad įvertinus turimus su saugumu susijusius duomenis, buvo nustatyta galima toksinio poveikio raumenims rizika, dėl to preparato informaciniai dokumentai buvo papildyti atitinkamu įspėjimu;

Dėl šių priežasčių PRAC priėjo prie išvados, kad I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra acipimokso, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu bus padaryti tie preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta. Todėl, apsvarstęs šį klausimą, PRAC rekomendavo keisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra acipimokso, rinkodaros leidimų sąlygas.

Apsvarsčiusi vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu parengtą PRAC 2013 m. lapkričio 7 d. rekomendaciją, CMD(h) nutarė, kad reikia keisti acipimokso preparatų rinkodaros leidimų sąlygas; atitinkami preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelių skyriai išdėstyti III priede.