



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2014. gada 20. februāris
EMA/108603/2014

Acipimokss lietojams tikai kā papildu vai alternatīvs līdzeklis paaugstināta triglicerīdu līmeņa pazemināšanai *CMDh* apstiprina *PRAC* ieteikumu

2013. gada 18. decembrī Cilvēkiem paredzēto zāļu Savstarpējās atzīšanas un decentralizētās procedūras koordinācijas grupa (*CMDh*)¹ ar balsu vairākumu apstiprināja, ka jāgroza acipimoksu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības, lai nodrošinātu, ka tās visā Eiropas Savienībā IIb un IV tipa hiperlipoproteīnēmijas gadījumā lieto vienīgi kā papildu vai alternatīvu līdzekli. Šie traucējumi ietver hipertrigliceridēmiju (augsts triglicerīdu, taukvielu paveida, līmenis asinīs) ar paaugstinātu holesterīna līmeni vai bez tā. Acipimoksu saturošas zāles jālieto gadījumos, kad dzīvesveida pārmaiņas, tai skaitā diēta un fiziskā slodze, un ārstēšana ar citām zālēm nav pietiekama.

Šos ieteikumus kā pirmā savā 2013. gada 5.–8. novembra sanāksmē sagatavoja Eiropas Zāļu aģentūras Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*). Sākotnējais acipimoksa lietas pārskatīšanas iemesls bija HPS2-THRIVE, liels pētījums, kurā vērtēja nikotīnskābes (ar acipimoksu saistītas vielas) un citu zāļu, laropipranta, kombinācijas ilgtermiņa ietekmi, ārstējot lipīdu traucējumus. Pētījums liecināja, ka šīs kombinācijas pievienošana ārstēšanai ar statīniem (cita zāļu grupa, ko lieto lipīdu traucējumu ārstēšanai) nesniedza papildu ieguvumu, pazeminot nozīmīgu vaskulāru traucējumu, piemēram, sirdslēkmes un insulta, risku, bet palielināja neletālu, bet nopietnu blakusparādību biežumu. Tā rezultātā Eiropas Zāļu aģentūra ieteica apturēt nikotīnskābes un laropipranta kombināciju saturošu zāļu lietošanu visā Eiropas Savienībā². Tā kā acipimokss bija saistīts ar nikotīnskābi un Eiropas Savienības tirgū pieejams lipīdu traucējumu ārstēšanai, pārskatīja arī tā ieguvumu un riska attiecību.

Izvērtējot par acipimoksu pieejamos datus, to vidū literatūrā aprakstītos pierādījumus, spontānos ziņojumus par blakusparādībām un lipīdu traucējumu ārstēšanas ekspertu grupas ieteikumus, kā arī HPS2-THRIVE datus, *PRAC* secināja, ka acipimoksam aizvien ir nozīme kā papildu vai alternatīvam ārstēšanas līdzeklim triglicerīdu līmeņa pazemināšanai tādu hiperlipoproteīnēmijas formu gadījumā, kas ietver augstu triglicerīdu līmeni (ar paaugstinātu holesterīna līmeni vai bez tā), pacientiem, kuriem dzīvesveida pārmaiņas un citu zāļu, piemēram, fibrātu un statīnu, lietošana nav pietiekama. HPS2-THRIVE rezultātus nevar attiecināt uz acipimoksu tiešā veidā, jo pētījumā vērtēta kombinācijas ar laropiprantu ietekme, kuras iedarbība nav pierādīta, un konstatētas arī iespējamās atšķirības starp

¹ *CMDh*, Eiropas Savienības dalībvalstis pārstāvoša iestāde, ir atbildīga par saskaņotu drošuma standartu nodrošināšanu visā Eiropas Savienībā nacionālo procedūru veidā reģistrētām zālēm.

² Plašāka informācija atrodama Aģentūras tīmekļa vietnē: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Referrals/Tredaptive_Pelzont_and_Trevaclyn.



nikotīnskābi un acipimoksu. Taču HPS2-THRIVE pētījuma atrades izmantoja, lai paplašinātu brīdinājumus acipimoksa zāļu aprakstā attiecībā uz iespējamu paaugstinātu sāpīga muskuļu bojājuma risku, lietojot acipimoksu kopā ar statīnu.

CMDh 2013. gada 16.–18. decembra sanāksmē ar balsu vairākumu apstiprināja PRAC ieteikumus, un tās atzinumu nosūtīja Eiropas Komisijai, kas to apstiprināja un 2014. gada 20. februārī pieņēma visā Eiropas Savienībā juridiski saistošu lēmumu.

Informācija pacientiem

- Acipimokss ir zāles, ko lieto, lai ārstētu ar augstu tauku līmeni asinīs saistītus traucējumus. Tā lietošanu un drošumu pārskatīja, jo kādā pētījumā konstatēja, ka radniecīgas zāles, nikotīnskābe, pastiprināja blakusparādības un nesniedza papildu ieguvumu, lietojot kopā ar citām zālēm šo traucējumu ārstēšanai.
- Pārskatā konstatēja, ka acipimokss var būt noderīgs kā papildu vai alternatīvs ārstēšanas līdzeklis, lai pazeminātu paaugstinātu triglicerīdu (īpašs taukvielu veids) līmeni asinīs pacientiem, kuriem asinīs ir paaugstināts šo taukvielu līmenis (ar paaugstinātu holesterīna līmeni vai bez tā), kurus nevar ārstēt ar tādiem līdzekļiem kā diēta, fiziska slodze vai citas zāles.
- Lielākā daļa pacientu, kuri lieto acipimoksu, jau lieto to šādā veidā, bet zāļu aprakstu atjaunina, lai paskaidrotu ieteicamo lietošanas veidu.
- Pacientiem, kuri lieto acipimoksu, nākamā plānotā apmeklējuma laikā jāpārskata ārstēšana.
- Pacientiem, kuriem ir radušies jautājumi, tie jāuzdod ārstam vai farmaceitam.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem

- Acipimokss ir indicēts hipertrigliceridēmijas ar hiperholesterinēmiju vai bez tās (IIb vai IV tipa hiperlipoproteinēmija pēc Fredriksona klasifikācijas) ārstēšanai.
- Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, acipimoksa indikācijas jāierobežo, ļaujot to lietot vienīgi kā alternatīvu vai papildu ārstēšanas līdzekli pacientiem, kuriem nav bijusi atbilstoša atbildes reakcija uz citiem ārstēšanas līdzekļiem, piemēram, statīniem vai fibrātiem. Pacientiem, kuri saņem acipimoksu, nākamā plānotā apmeklējuma laikā jāpārskata ārstēšana.
- Acipimoksa galvenais uzdevums ir novērst hipertrigliceridēmijas nekardiovaskulārās komplikācijas un acipimoksu nedrīkst lietot kardiovaskulāras slimības profilaksei, kamēr nav pārliecinošu datu par ZBL-H vai iznākumu.
- Lai gan acipimoksu saturošo zāļu lietošanas pārskatīšanu sākotnēji uzsāka HPS2-THRIVE pētījuma radīto bažu dēļ, pētījumā izmantoto ilgstošas darbības nikotīnskābes/laropipranta kombināciju nevar uzskatīt par līdzvērtīgu atsevišķi lietotam acipimoksam un tādēļ šīs bažas nevar ekstrapolēt uz acipimoksu, īpaši iespējamās laropipranta ietekmes dēļ.
- Taču, balstoties uz HPS2-THRIVE rezultātiem un acipimoksa un nikotīnskābes ķīmisko līdzību, zāļu parakstītājiem jābūt informētiem par iespējamo paaugstināto miopātijas risku, lietojot acipimoksu kombinācijā ar statīnu.

Acipimoksa pārskats bija balstīts uz ierobežotiem pieejamiem iedarbīguma un drošuma datiem par acipimoksu, kā arī uz zinātniskās literatūras datiem par strukturāli radniecīgu savienojumu - nikotīnskābi. PRAC konsultējās arī ar Eiropas ekspertu *ad-hoc* grupu par acipimoksa lietošanu.

- Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, *PRAC* ņēma vērā vairākas klīniskās atšķirības starp acipimoksu un nikotīnskābi, jo acipimoksa iedarbība ir ilgāka, un neklīniskie pētījumi liecina, ka acipimokss ir konsekventi vājāks HCA2 receptoru agonists nekā nikotīnskābe.
- Uzskatīja, ka acipimokss efektīvi pazemina triglicerīdu līmeni pacientiem ar hipertrigliceridēmiju (IV tipa hiperlipoproteinēmija pēc Fredriksona klasifikācijas) un ir nozīmīgi pārāks par placebo pacientiem ar hiperholesterinēmiju un hipertrigliceridēmiju (IIb tipa hiperlipoproteinēmija pēc Fredriksona klasifikācijas). Ņēma vērā, ka acipimokss īpaši lietojams pacientiem, kuriem ir statīnu vai fibrātu nepanesība vai kuri nesasniedz triglicerīdu mērķus, lietojot tikai statīnu vai fibrātu, un tādēļ to var lietot kā alternatīvu vai papildu līdzekli, lai pazeminātu triglicerīdu līmeni šiem pacientiem.
- Pārskatot pieejamos drošuma datus, to vidū datus par nikotīnskābi, kas iegūti HPS2-THRIVE pētījumā, *PRAC* uzskatīja, ka acipimoksa drošuma profils ir labi raksturots. Biežāk ziņotās acipimoksa nevēlamās blakusparādības ir pietvīkums, izsitumi un ar kuņģa-zarnu traktu saistītas blakusparādības (slikta dūša, dispepsija, caureja un sāpes vēdera augšdaļā), un tās ir minētas acipimoksa zāļu aprakstā kopā ar niezi, eritēmu, nātreni un angioneirotisko tūsku. *PRAC* uzskatīja, ka pieejamie dati neliecina par jaunu drošuma informāciju, kas ietekmē acipimoksa ieguvumu un riska attiecību, izņemot iespējamo toksiskas ietekmes uz muskuļiem risku saistībā ar acipimoksa lietošanu vienlaikus ar statīniem, ko pieminēja, iekļaujot zāļu aprakstā brīdinājumu.

PRAC secināja, ka acipimoksu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība normālos lietošanas apstākļos aizvien ir labvēlīga, ja tiek veiktas apstiprinātās izmaiņas zāļu aprakstā. *CMDh* to apstiprināja.

Sīkāka informācija par šīm zālēm

Acipimokss ir nikotīnskābei tuvu radniecīga viela, kas pieejama kopš 1984. gada kā *Olbetam* un citu tirdzniecības nosaukumu zāles lipīdu traucējumu ārstēšanai. Eiropas Savienībā acipimoksu saturošas zāles pašlaik tiek tirgotas Austrijā, Beļģijā, Dānijā, Ungārijā, Itālijā, Luksemburgā, Nīderlandē un Apvienotajā Karalistē.

Nikotīnskābi vai radniecīgas vielas saturošas zāles Eiropas Savienībā nacionālo procedūru veidā ir reģistrētas kopš 20. gadsimta 50. gadu vidus. Nikotīnskābe ir dabīgā veidā sastopama viela, ko mazās devās lieto kā vitamīnu (niacīns jeb B3 vitamīns). Lielākās devās tā pazemina taukvielu līmeni asinīs. Nikotīnskābe bija reģistrēta arī kombinācijā ar laropiprantu. Laropiprants neietekmē holesterīnu, bet mazina pietvīkumu, kas ir zināma nikotīnskābes blakusparādība.

Sīkāka informācija par šo procedūru

Nikotīnskābes un tai radniecīgo vielu acipimoksa un ksantinola nikotināta pārskatīšanu sāka 2013. gada 27. februārī pēc Dānijas Veselības un zāļu aģentūras lūguma saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu. 2013. gada jūlijā apstiprināja, ka nikotīnskābe un tai radniecīgā viela ksantinola nikotināts pašlaik Eiropas Savienībā nav pieejamas tirgū lipīdu traucējumu ārstēšanai (ksantinola nikotināts ir reģistrēts dažās Eiropas Savienības valstīs iekšķīgai lietošanai kā vazodilatators, zāles, kas paplašina asinsvadus un ko lieto asinsrites traucējumu ārstēšanai) un tādēļ pārskatīja tikai acipimoksa lietu.

Šos datus vispirms pārskatīja Farmakovigilances Riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*). *PRAC* ieteikumus nosūtīja Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizētās procedūras koordinācijas grupai (*CMDh*), kas pieņēma galīgo lēmumu.

Tā kā *CMDh* atzinumu pieņēma ar balsu vairākumu, to nosūtīja Eiropas Komisijai, kas to apstiprināja un 2014. gada 20. februārī pieņēma visā Eiropas Savienībā juridiski saistošu lēmumu.

Mūsu preses sekretāru kontaktinformācija

Monika Benstetter vai *Martin Harvey*

Tālr.: +44 (0)20 7418 8427

E-pasts: press@ema.europa.eu