

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņām, un detalizēts paskaidrojums par zinātniskā pamatojuma atšķirībām no *PRAC* rekomendācijām

Zinātniskie secinājumi un detalizēts paskaidrojums par zinātniskā pamatojuma atšķirībām no PRAC rekomendācijām

1 - PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Renīna-angiotenzīna sistēma (RAS) ir hormonu sistēma, kas regulē asinsspiedienu un šķidruma līdzsvaru. Līdzekļi, kas iedarbojas uz RAS, darbojas, bloķējot dažādus renīna angiotenzīna sistēmas posmus, pazeminot asinsspiedienu, un to lietošana hipertensijas un tās komplikāciju (tostarp akūta miokarda infarkta, sastrēguma sirds mazspējas un hronisku nieru slimību) ārstēšanā tiek rekomendēta vairākās esošajās klīniskajās vadlīnijās. Līdzekļi, kas iedarbojas uz RAS, ietver angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitorus (AKE - inhibitorus) piemēram, benazeprilu, kaptoprilu, cilazaprilu, delaprilu, enalaprilu, fosinoprilu, imidaprilu, lizinoprilu, moeksiprilu, perindoprilu, kvinaprilu, ramiprilu, spiraprilu, trandolaprilu un zofenoprilu), angiotenzīna receptoru blokatorus (ARB), piemēram, kandesartānu, telmisartānu, valsartānu, irbesartānu, eprosartānu, olmesartānu, losartānu un azilsartānu un tiešos renīna inhibitorus, piemēram, aliskirēnu.

Priekšstats par dubultu RAS blokādi, kombinēti lietojot vairākus līdzekļus, kas iedarbojas uz RAS, parādījās vēlīnos 20. gadsimta 90. gados, kuru pamatoja eksperimentāls modelis, kurā izteica pieņēmumu, ka kombinēta ARB un AKE inhibitoru vai aliskirēna lietošana varētu sniegt pilnīgāku RAS blokādi, kas veicinātu labāku asinsspiediena kontroli un nefroprotektīvas un kardioprotektīvas iedarbības. Tomēr pēdējos gados ir parādījušies jauni dati, kas izraisa šaubas par iedarbīgumu un identificētajām drošuma problēmām, kuras saistītas ar dubultu RAS blokējošu terapiju, kombinēti lietojot AKE inhibitorus, ARB vai aliskirēnu. Jo īpaši Makani (*Makani et al*¹) publikācija par veikto meta analīzi, kurā iekļauti vairāk nekā 68 000 pacientu, izraisīja bažas par to, ka vairāku zāļu kombinācija, kuras iedarbojas uz RAS, var būt saistīta ar palielinātu hiperkaliēmijas, hipotensijas un nieru mazspējas risku, salīdzinot ar viena līdzekļa, kas iedarbojas uz RAS, lietošanu. Turklāt metaanalīzes rosināja domāt, ka vairāku zāļu, kuras iedarbojas uz RAS, kombinācijas lietošana, nesniedz lielāku ieguvumu attiecībā uz kopējo mirstību, nekā viena preparāta, kas iedarbojas uz RAS, lietošana. Tika ņemts vērā tas, ka saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) jau ir veikusi pārskatīšanu² aliskirēnu saturošām zālēm, nolemjot, ka šīs zāles ir kontraindicētas tādiem pacientiem ar cukura diabētu vai vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri saņem AKE inhibitorus vai ARB.

Izvērtējot jaunus pieejamos pierādījumus zinātniskajā literatūrā un ņemot vērā identificēto drošuma problēmu nopietnību, Itālijas zāļu aģentūra (AIFA) 2013. gada 17. aprīlī saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, nolēma ierosināt pārskatīšanu vēršoties Eiropas Medicīnas Aģentūras Farmakovigilances riska novērtēšanas komitejā (PRAC), un lūdzot PRAC sniegt ieteikumus par ieguvumu un riska attiecību dubultai RAS blokādes terapijai, kurā lieto AKE inhibitorus kombinācijā ar ARB vai aliskirēnu, un vai ir jāveic regulatīvi pasākumi zāļu, kuras iekļautas šajā procedūrā, reģistrācijas apliecībās.

PRAC pārbaudīja pieejamo datu kopumu, tostarp klīnisko pētījumu, metaanalīžu datus un publikācijas, reģistrācijas apliecības īpašnieku atbildes, kā arī zinātniskās konsultatīvās grupas kardiovaskulāro problēmu risināšanā (SAG CVS) ziņojumu. PRAC uzskatīja, ka ir būtiski pierādījumi no plašiem klīniskiem pētījumiem un metaanalīzēm, kas pārlicinoši pierāda, ka dubulta RAS blokāde ar kombinētu terapiju, lietojot AKE inhibitorus, ARB vai aliskirēnu,

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

salīdzinot ar monoterapiju, ir saistīta ar paaugstinātu nelabvēlīgu blakusparādību risku, tostarp hipotensijas, hiperkaliēmijas un nieru mazspējas risku, jo īpaši pacientiem ar diabētisku nefropātiju. Tas rada bažas, jo šiem pacientiem un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jau ir īpaša nosliece attīstīties hiperkaliēmijai.

PRAC uzskatīja, ka pieejamie dati par iedarbīgumu norāda, ka terapija ar dubulto RAS blokādi nesniedz ievērojamu ieguvumu vispārējā pacientu populācijā, kaut arī ir pierādījumi, kuri liecina, ka dažas atlasītas pacientu subpopulācijas var gūt labumu no terapijas ar dubulto RAS blokādi. Vairāki pētījumi ar pacientiem ar sirds mazspēju parādīja, ka pacientiem ar sirds mazspēju terapijai pievienojot otru līdzekli, kurš iedarbojas uz RAS, var samazināt to hospitalizāciju skaitu, kas saistītas ar sirds mazspēju, ko uzskata par nozīmīgu klīnisko mērķa kritēriju. Tāpēc *PRAC* nolēma, ka terapiju ar dubulto RAS blokādi nevar rutīnveidā izmantot sirds mazspējas ārstēšanā un tā nav rekomendēta visā pacientu populācijā, kaut arī var sniegt ieguvumu konkrētiem pacientiem, kuriem, saņemot monoterapiju, saglabājas simptomi un kuri citādi nevar lietot alternatīvu terapiju, tostarp pacienti ar diabētisku nefropātiju. Ārstēšanu var veikt tikai speciālista uzraudzībā, rūpīgi novērojot pacienta nieru funkcijas, elektrolītus un asinsspiedienu.

PRAC uzskatīja, ka pieejamo datu kopums stingri liecina, ka bažas attiecībā par drošumu un iedarbīguma trūkums ir raksturīgās zāļu klases iedarbība, un tādēļ jāņem vērā, ka pārskatīšanas laikā izdarītie secinājumi attiecas uz visām aktīvām vielām, kas tika iekļautas procedūrā.

PRAC uzskatīja, ka bažas par drošumu, kas atklātas šīs pārskatīšanas procedūras laikā un papildu iedarbīguma trūkums, lietojot dubultu RAS blokādes terapiju, var tikt pienācīgi vadītas, izdarot izmaiņas produkta informācijā, bez nepieciešamības veikt papildu riska mazināšanas pasākumus. Tāpēc *PRAC* nolēma, ka jāmaina produkta informācija visām zālēm, kas iedarbojas uz RAS, lai atspoguļotu atklātos riskus un sniegtu informāciju ārstiem, kuri izraksta zāles, un pacientiem. Tika ieviesti brīdinājumi, lai norādītu, ka netiek ieteikta dubultā terapija RAS blokādei, lietojot AKE inhibitoru, ARB vai aliskirēna kombināciju, un, ja uzskata, ka tā ir pilnīgi nepieciešama, ārstēšanu var veikt tikai speciālista uzraudzībā, rūpīgi novērojot pacienta nieru funkcijas, elektrolītus un asinsspiedienu. Pamatojoties uz *ONTARGET*³ un *VA NEPHRON-D*⁴ pētījumiem, *PRAC* skaidri norādīja, ka pacientiem ar diabētisku nefropātiju vienlaicīgi nedrīkst lietot AKE inhibitorus un ARB. *PRAC* uzskatīja arī, ka kontrindikācijas, kuras pamatoja *ALTITUDE*⁵ pētījuma dati attiecībā uz AKE inhibitoru vai ARB vienlaicīgu lietošanu ar aliskirēnu saturošām zālēm pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) < 60 ml/min/1,73 m²), un, kuras apstiprināja papildu datu pārskats, arī ir jāievieš ARB un AKE inhibitoru produkta informācijā. Attiecībā uz kandesartānu un valsartānu saturošām zālēm, kas arī ir reģistrētas sirds mazspējas ārstēšanai, tika nolemts, ka arī ir jāievieš papildu informācija, kas ataino, ka terapija ar dubultu RAS blokādi kombinācijā ar AKE inhibitoriem var sniegt ieguvumu konkrētai pacientu grupai, kuri nevar lietot citu sirds mazspējas terapiju, norādot, ka ārstēšanu var veikt tikai speciālista uzraudzībā, rūpīgi novērojot pacienta nieru funkcijas, elektrolītus un asinsspiedienu.

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

Vispārējie secinājumi

PRAC nolēma, ka ieguvumu un riska attiecība zālēm, kas iedarbojas uz RAS, saglabājas labvēlīga, tostarp terapija ar dubulto RAS blokādi, ievērojot saskaņotos labojumus produkta informācijā.

PRAC rekomendāciju pamatojums

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru, kuru ierosināja Itālija pēc jaunu pierādījumu par iedarbīgumu un drošumu parādīšanos, lietojot dubultu terapiju RAS blokādei, izmantojot AKE inhibitoru, angiotenzīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna kombinēto terapiju, lai noteiktu, vai ir jāveic kādi regulatori pasākumi zāļu, kas ir iekļautas šajā procedūrā, reģistrācijas apliecībās;
- *PRAC* pārbaudīja pieejamo datu kopumu, tostarp klīnisko pētījumu, metaanalīžu datus, publikācijas, reģistrācijas apliecības īpašnieku atbildes, kā arī zinātniskās konsultatīvās grupas kardiovaskulāro problēmu risināšanā ziņojumu;
- *PRAC* uzskatīja, ka ir būtiski pierādījumi, jo īpaši no *ONTARGET*, *ALTITUDE* un *VA NEPHRON-D* pētījumiem, kas pārliecinoši pierāda, ka dubulta RAS blokāde ar kombinētu terapiju, lietojot ACE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, salīdzinot ar monoterapiju, ir saistīta ar paaugstinātu nelabvēlīgu blakusparādību risku, tostarp hipotensijas, hiperkaliēmijas un nieru mazspējas risku;
- *PRAC* uzskatīja, ka pieejamie dati par iedarbīgumu norāda, ka terapija ar dubulto RAS blokādi nesniedz ievērojamu ieguvumu vispārējā pacientu populācijā, kaut arī ir pierādījumi, kas liecina, ka dažas atlasītas pacientu subpopulācijas var gūt labumu no terapijas, ar nosacījumu, ka ārstēšanu var veikt tikai speciālista uzraudzībā, rūpīgi novērojot pacienta nieru funkcijas, elektrolītus un asinsspiedienu;
- *PRAC* uzskatīja, ka atklātās bažas par drošumu un papildu iedarbīguma trūkumu, lietojot dubultu terapiju RAS blokādei, ir raksturīgas zāļu klases iedarbībai, un tādēļ jāņem vērā, ka pārskatīšanas laikā izdarītie secinājumi attiecas uz visām aktīvām vielām, kas tika iekļautas procedūrā;
- *PRAC* uzskatīja, ka bažas par drošumu, kas atklātas šīs pārskatīšanas procedūras laikā un papildu iedarbīguma trūkums, lietojot dubultu RAS blokādes terapiju, var tikt pienācīgi pārvaldītas, izdarot izmaiņas produkta informācijā, bez nepieciešamības veikt papildu riska mazināšanas pasākumus.

Rezultātā *PRAC* nolēma, ka ieguvumu un riska attiecība zālēm, kuras iedarbojas uz RAS, saglabājas labvēlīga, ievērojot, ka produkta informācija ir pārskatīta un atspoguļo bažas, kas saistītas ar terapiju ar dubulto RAS blokādi. Izskatījusi jautājumu, *PRAC* rekomendē reģistrācijas apliecību darbības nosacījumu izmaiņas zālēm, kas iedarbojas uz RAS.

2 - Detalizēts paskaidrojums par zinātniskā pamatojuma atšķirībām no PRAC rekomendācijām

Izskatot *PRAC* rekomendācijas, *CHMP* piekrita vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un rekomendāciju pamatojumam. Tomēr *CHMP* uzskatīja, ka nepieciešamas nelielas papildu izmaiņas zāļu apraksta piedāvātajā formulējumā. Tika veiktas izmaiņas sirds mazspējas indikācijai 4.4. sadaļā kandesartānu saturošām zālēm un 4.2. un 4.4. sadaļā valsartrānu saturošām zālēm, lai turpmāk saskaņotu formulējumu šīm divām aktīvām vielām. Papildus tika veiktas vairākas tipogrāfiskas un ar dokumentu kvalitātes pārskatu (*QRD*) saistītās izmaiņas. Konkrēti kontraindikāciju formulējums aliskirēnam, kuru ieteica *PRAC* tika izņemts no 5.1. sadaļas (tika ierosināts) un 4.4. sadaļas, jo tās jau bija ierosinātas 4.3. sadaļā, un tāpēc uzskatāmas par liekām. Ja nepieciešams, jāveic attiecīgas izmaiņas pašreiz apstiprinātajā produkta informācijā.

***CHMP* atzinums**

Izskatot *PRAC* rekomendācijas, *CHMP* piekrita *PRAC* vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un uzskata, ka jāveic reģistrācijas apliecību darbības nosacījumu izmaiņas zālēm, kas iedarbojas uz RAS.