

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

CMDh ņēma vērā turpmāk minēto PRAC 2013. gada 7. novembra ieteikumu par nikotīnskābei (acipimoksam) radniecīgām vielām, kas indicētas lipīdu vielmaiņas traucējumu ārstēšanai.

PRAC ieteikums

Eiropas Zāļu aģentūra 2012. gada 19. decembrī tika informēta par liela nejaušināta klīniskā pētījuma (*Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events — HPS2-THRIVE*) sākotnējiem rezultātiem. Šā pētījuma mērķis bija novērtēt pieaugošo ieguvumu, ko sniedz ilgstošas darbības nikotīnskābe (ERN)/laropiprants (LRPT) salīdzinājumā ar placebo vairāk nekā 25 673 augsta riska pacientiem. *HPS2-THRIVE* pētījuma sākotnējie rezultāti liecināja, ka pētījuma primārais mērķa kritērijs (nozīmīgu vaskulāru traucējumu, piemēram, sirdslēkmes un insulta riska samazināšanās) nav sasniegts, kā arī nikotīnskābes/laropipranta grupā salīdzinājumā ar placebo grupu statistiski nozīmīgi palielinās neletālu, bet nopietnu nikotīnskābes/laropipranta nevēlamo blakusparādību sastopamība. Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (PRAC) pārskatīja visus pieejamos datus, lai novērtētu iepriekš minētās bažas par drošumu un to ietekmi uz centrāli reģistrēto kombinēto zāļu *Tredaptive*, *Trevaclyn* un *Pelzont* ieguvumu un riska attiecību. Pēc pārskatīšanas PRAC ieteica apturēt šo zāļu reģistrācijas apliecību darbību. Ņemot vērā šo procedūru secinājumus, PRAC uzskatīja, ka ar kombinētiem preparātiem saistītās bažas var būt attiecināmas arī uz monopreparātiem, un tādēļ Dānijas Veselības un zāļu aģentūra uzsāka pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, lai novērtētu *HPS2-THRIVE* datu ietekmi uz šo zāļu ieguvumu un risku attiecību, kā arī lai sniegtu ieteikumu par to, vai reģistrācijas apliecības vajadzētu saglabāt, mainīt, apturēt vai atsaukt, kā arī vai vajadzētu aizliegt minēto zāļu piegādi. Pārskatot Eiropas Savienībā reģistrēto to zāļu sarakstu, kas satur nikotīnskābi vai tai radniecīgas vielas, PRAC ņēma vērā, ka acipimokss ir vienīgā Eiropas Savienībā aizvien reģistrētā lielās devās lietojamā viela, kas indicēta lipīdu vielmaiņas traucējumu ārstēšanai, un līdz ar to procedūra tika sašaurināta, vērtējot vienīgi acipimoksu saturošas zāles.

PRAC ņēma vērā, ka dati par acipimoksa klīnisko izstrādi bija ļoti ierobežoti un klīniskā iznākuma pētījumi nebija veikti. Tomēr PRAC uzskatīja, ka acipimoksa iedarbīgums, pazeminot lipīdu līmeni asinīs pacientiem ar dažām hiperlipoproteīnēmijas formām, ir pierādīts. Pamatojoties uz pieejamiem datiem, uzskatīja, ka acipimokss efektīvi pazemina triglicerīdu līmeni pacientiem ar hipertrigliceridēmiju (IV tipa hiperlipoproteīnēmiju pēc Fredriksona klasifikācijas) un ir nozīmīgi iedarbīgāks par placebo pacientiem ar hiperholesterinēmiju un hipertrigliceridēmiju (IIb tipa hiperlipoproteīnēmiju pēc Fredriksona klasifikācijas). Ņēma vērā, ka acipimoksu īpaši lietoja pacientiem, kuriem ir statīnu nepanesamība vai netiek sasniegts triglicerīdu mērķa līmenis, lietojot tikai statīnus, un tādējādi to varēja izmantot kā alternatīvu vai papildlīdzekli triglicerīdu līmeņa pazemināšanai šiem pacientiem. PRAC arī piekrita, ka, ņemot vērā jaunākos datus, kas rada bažas par saistību starp ABL-H līmeņa paaugstināšanu un sirds un asinsvadu slimību riska samazināšanu, acipimoksu nevajadzētu indicēt ABL-H līmeņa paaugstināšanai vai sirds un asinsvadu slimību profilaksei. To norādīja zāļu aprakstā, lai atbilstoši informētu veselības aprūpes speciālistus un pacientus.

Par acipimoksu pieejamie drošuma dati, tostarp dati par nikotīnskābi, kas iegūti *HPS2-THRIVE* pētījumā, liecināja, ka acipimoksa drošuma profils ir labi raksturots. Lielākā daļa konstatēto nevēlamo blakusparādību jau ir minētas acipimoksa zāļu aprakstā, un PRAC uzskatīja, ka pieejamie dati nesniedz

jaunu drošuma informāciju, kas ietekmē acipimoksa ieguvumu un riska attiecību, izņemot iespējamo toksicitātes risku muskuļiem, par kuru zāļu aprakstā pievienoja brīdinājumu.

PRAC ņēma vērā arī *ad-hoc* ekspertu sanāksmē izteiktos Eiropas ekspertu viedokļus, saskaņā ar kuriem acipimoksam ir nozīme kā lipīdu līmeni pazeminošam līdzeklim labi definētos apstākļos un tādu indikāciju, kā, piemēram, smagas hipertrigliceridēmijas ārstēšana, gadījumā, bet lietojot to vienīgi kā otrās vai trešās izvēles aģentu. PRAC ņēma vērā arī to, ka pēc ekspertu domām pašlaik pieejamajiem datiem nav būtiskas ietekmes uz acipimoksa drošības profilu.

Pārskatot visus pieejamos datus, tostarp pētījumus un publikācijas par acipimoksu, kā arī datus par radniecīgo vielu nikotīnskābi, tostarp *AIM-HIGH* un *HPS2-THRIVE* pētījumus, PRAC uzskatīja, ka acipimoksa iedarbīgums, ārstējot konkrētus labi definētus lipīdu vielmaiņas traucējumus, ir pierādīts un līdz ar to acipimokss aizvien ir alternatīvs ārstēšanas līdzeklis, ārstējot lipīdu vielmaiņas traucējumus, kuriem raksturīgs paaugstināts triglicerīdu līmenis plazmā (IV tipa hiperlipoproteinēmija pēc Fredriksona klasifikācijas) vai paaugstināts triglicerīdu un holesterīna līmenis plazmā (IIb tipa hiperlipoproteinēmija pēc Fredriksona klasifikācijas). Tomēr, ņemot vērā pieejamos datus, kā arī pašreizējo zāļu pielietojumu un ekspertu ieteikumus, PRAC uzskatīja, ka acipimoksu drīkst lietot vienīgi triglicerīdu līmeņa pazemināšanai pacientiem, kuriem ir statīnu vai fibrātu nepanesamība vai kuriem, lietojot tikai statīnus vai fibrātus, nav sasniegts triglicerīdu mērķa līmenis, un tādēļ tas lietojams kā alternatīvs vai papildu līdzeklis triglicerīdu līmeņa pazemināšanai šiem pacientiem. Tādēļ PRAC attiecīgi pārskatīja indikāciju.

Vispārējs secinājums

PRAC secināja, ka acipimoksu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība normālos lietošanas apstākļos aizvien ir pozitīva, ja tiek veiktas apstiprinātās izmaiņas zāļu aprakstā.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- PRAC ņēma vērā Dānijas uzsākto procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, kuras pamatā bija farmakovigilances dati par nikotīnskābi un radniecīgām vielām, un nolēma ierobežot procedūras apmēru, vērtējot vienīgi acipimoksu saturošas zāles. Acipimokss ir vienīgā Eiropas Savienībā reģistrētā lielās devās lietojamā nikotīnskābei radniecīgā viela, kas indicēta lipīdu līmeņa pārmaiņu ārstēšanai;
- PRAC pārskatīja visus pieejamos datus, tostarp pētījumus un publikācijas par acipimoksu, reģistrācijas apliecības īpašnieka atbildes, kā arī atbilstošos datus par nikotīnskābi, tostarp arī *AIM-HIGH* un *HPS2-THRIVE* pētījumus;
- PRAC uzskatīja, ka acipimokss efektīvi pazemina triglicerīdu līmeni pacientiem ar hipertrigliceridēmiju (IV tipa hiperlipoproteinēmiju pēc Fredriksona klasifikācijas) un hiperholesterinēmiju un hipertrigliceridēmiju (IIb tipa hiperlipoproteinēmiju pēc Fredriksona klasifikācijas), bet, pamatojoties uz pieejamajiem pierādījumiem, kas ietver pašreizējās medicīniskās zināšanas par acipimoksa lietošanu, tas ir jālieto tikai kā otrās vai trešās izvēles aģents pacientiem, kuriem nav bijusi atbilstoša atbildes reakcija uz cita veida ārstēšanu, piemēram, ar statīniem vai fibrātiem;
- PRAC uzskatīja, ka pieejamie drošuma dati liecina par iespējamu toksicitātes risku muskuļiem, par ko zāļu aprakstā ir pievienots brīdinājums.

Galū galā *PRAC* secināja, ka I pielikumā minēto acipimoksu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja tiek veiktas apstiprinātās izmaiņas zāļu aprakstā. Tādēļ *PRAC* ieteica veikt izmaiņas acipimoksu saturošo zāļu reģistrācijas apliecībās.

Ņemot vērā *PRAC* ieteikumu, kas 2013. gada 7. novembrī iesniegts saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu, *CMDh* nolēma, ka ir jāmaina nosacījumi acipimoksa reģistrācijas apliecībās, kuru zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas attiecīgās daļas ir izklāstītas III pielikumā.