

I pielikums

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecības apturēšanas pamatojums
Eiropas Zāļu aģentūras skatījumā**

Zāles vairs nav reģistrētas

Zinātniskie secinājumi

Nikotīnskābes/laropipranta zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Nikotīnskābe/laropiprants (reģistrēti Eiropas Savienībā ar nosaukumiem *Tredaptive*, *Trevaclyn* un *Pelzont*) indicēti dislipidēmijas ārstēšanai, jo īpaši pieaugušiem pacientiem ar kombinētu jauktu dislipidēmiju un pieaugušiem pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju kombinācijā ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem (statīniem), ja HMG-CoA reduktāzes inhibitora monoterapijas holesterīna līmeni pazeminošā ietekme nav pietiekama. Šīs zāles var lietot monoterapijas veidā vienīgi pacientiem, kuriem HMG-CoA reduktāzes inhibitori uzskatāmi par nepiemērotiem vai kuri tos nepanes. Šīs zāles ir reģistrētas kā ilgstošas darbības tabletes, kas satur 1000 mg nikotīnskābes un 20 mg laropipranta.

Apstiprinātajā riska pārvaldības plānā iekļauto farmakovigilances pasākumu ietvaros reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) piekrita ziņot par nejaušinātu klīnisko pētījumu (HPS2-THRIVE¹), kurā paredzēts novērtēt pieaugušos nikotīnskābes/laropipranta sniegtos ieguvumus salīdzinājumā ar placebo, lietojot papildus 40 mg simvastatīna kopā ar ezetimibu vai bez tā. HPS2-THRIVE pētījumu veica Oksfordas Universitātes Klīnisko pētījumu pakalpojumu nodaļa un finansēja reģistrācijas apliecības īpašnieks. Šī pētījuma sākotnējie rezultāti kļuva pieejami 2012. gada decembrī, un reģistrācijas apliecības īpašnieks tos iesniedza izvērtēšanai. Pieejamos, reģistrācijas apliecības īpašnieka rakstveidā un mutiskās skaidrošanas laikā sniegtos pierādījumus pārskatīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (PRAC).

Līdz šim par laropiprantu/nikotīnskābi pieejamie dati bija iegūti no deviņiem pētījumiem, kuros zāļu iedarbībai bija pakļauti kopumā 5782 pacienti. Pētījumi nebija veidoti, lai novērtētu ietekmi uz sirdi, bet konstatēja, ka būtiski sirds darbības traucējumi nikotīnskābes/laropipranta grupā radās biežāk nekā placebo grupā. Konstatētais risks bija atspoguļots zāļu aprakstā un riska pārvaldības plānā un ietvēra miopātiju, glikozes nepanesamību un patoloģisku aknu darbību. Bija paredzēts, ka, veicot standarta farmakovigilances pasākumus un uzraugot pacientus klīniskos pētījumos, jo īpaši HPS2-THRIVE pētījumā, iegūs nozīmīgu trūkstošu informāciju, piemēram, informāciju par ilgstošas iedarbības ietekmi, asiņošanu un trombotiskiem kardiovaskulāriem traucējumiem.

HPS2-THRIVE pētījums bija ļoti liels nejaušināts pētījums, kurā piedalījās 25 673 pacienti ar augstu kardiovaskulāru traucējumu risku. Vidēji 3,9 gadus ilgas novērošanas laikā ārstēšana ar nikotīnskābi/laropiprantu salīdzinājumā ar placebo nerasināja primāro mērķa kritēriju. Tādēļ PRAC uzskatīja, ka rezultāti liecina, ka nikotīnskābei/laropiprantam, lietojot tos papildus statīniem, nepiemīt papildu iedarbīgums kardiovaskulārā iznākuma ziņā.

Attiecībā uz novēroto risku konstatēja arī nozīmīgus jaunus nelabvēlīgus, ar drošumu saistītus signālus. Nikotīnskābes/laropipranta (pētāmo zāļu) grupā, salīdzinot ar placebo grupu, konstatēja neletālu būtisku nevēlamo blakusparādību sastopamības statistiski nozīmīgu palielināšanos. Šo pieaugumu noteica atšķirības, kas novērotas attiecībā uz asins un limfātiskās sistēmas traucējumiem, kuņģa-zarnu trakta traucējumiem, infekcijām, vielmaiņu, skeleta muskuļiem, elpošanas sistēmu un ādu. Visos šajos gadījumos rezultāti placebo grupā bija labāki. Ņemot vērā zāļu zināmo drošuma profilu, dažas nevēlamās blakusparādības bija paredzamas, piemēram, transamināžu līmeņa paaugstināšanās, miopātija, daži ādas bojājumi un kuņģa-zarnu trakta traucējumi, kā arī glikozes tolerances traucējumi. Tomēr bažas radīja pirmo reizi negaidīti konstatētā asiņošanas un infekciju sastopamības palielināšanās pētāmo zāļu grupā, salīdzinot ar placebo grupu. Asins un limfātiskās sistēmas traucējumu risks pētāmo zāļu grupā bija augstāks nekā placebo grupā.

Lai gan HPS2-THRIVE pētījumā pētītā populācija nebija atlasīta, pamatojoties uz augstu ZBL līmeni, uzskatīja, ka 25 673 pacientiem iegūtie drošuma rezultāti ir nozīmīgi attiecībā uz pašlaik apstiprināto

¹ HPS2-THRIVE: Otrais sirds aizsardzības pētījums – ABL (augsta blīvuma lipoproteīnu) terapija, lai mazinātu vaskulāru traucējumu sastopamību.

indikāciju, jo nav pierādījumu, kas liecinātu, ka pacienti, kuriem pašlaik indicēta ārstēšana ar nikotīnskābi/laropiprantu, būtu pasargāti no HPS2-THRIVE pētījumā novērotajām nevēlamajām blakusparādībām. Turklāt fakts, ka HPS2-THRIVE pētījumā netika sasniegti primārie iedarbīguma mērķa kritēriji, radīja nopietnas bažas par nikotīnskābes/laropipranta iedarbīgumu indikāciju apakšpunktā minētajā populācijā, jo paredzama šīs un pētījuma populācijas pārklāšanās.

PRAC secināja, ka HPS2-THRIVE pētījumā iegūtie dati apstiprināja iepriekš zināmo nikotīnskābes/laropipranta drošuma profilu un papildus atklāja jaunas bažas par drošumu. Tā kā nav klīniski nozīmīga iedarbīguma un drošības profils saistībā ar nikotīnskābes/laropipranta lietošanu ir negatīvs (ietverot arī jaunās nopietnās bažas par drošumu), PRAC uzskatīja, ka ieguvumu un riska attiecība ir novirzījusies uz negatīvo pusi. Turklāt reģistrācijas apliecības īpašnieks nebija norādījis vai ierosinājis papildu riska mazināšanas pasākumus, lai mazinātu nesen radušās bažas par drošumu.

PRAC sniedza ieteikumu CHMP 2013. gada 10. janvārī.

Vispārējs secinājums

Ņemot vērā visu iepriekš minēto, CHMP uzskata, ka nikotīnskābes/laropipranta ieguvumu un riska attiecība apstiprinātās indikācijas gadījumā nav labvēlīga, un iesaka apturēt laropiprantu/nikotīnskābi saturošo zāļu reģistrācijas apliecību.

Lai atceltu veikto reģistrācijas apliecības apturēšanu, ņemot vērā jauno HPS2-THRIVE pētījumā konstatēto risku, reģistrācijas apliecības īpašniekam būtu jāiesniedz papildus pārliecinoši dati, lai noteiktu pacientu populāciju, kurā var pierādīt nikotīnskābes/laropipranta iedarbīgumu un kurā ieguvumi pārliecinoši attaisno risku.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā

- CHMP ņēma vērā Eiropas Komisijas saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu sniegto paziņojumu par nikotīnskābi/laropiprantu (reģistrēti Eiropas Savienībā ar nosaukumiem *Tredaptive*, *Trevaclyn* un *Pelzonia*);
- CHMP ņēma vērā visus par laropiprantu/nikotīnskābi pieejamos datus, to vidū arī saņemtos HPS2-THRIVE pētījuma sākotnējos datus, kas nebija pieejami reģistrācijas apliecības izsniegšanas laikā, reģistrācijas apliecības īpašnieka atbildes, PRAC vērtējumu un apspriedes CHMP;
- CHMP uzskatīja, ka tas, ka HPS2-THRIVE pētījumā nav sasniegti primārie iedarbīguma mērķa kritēriji, rada nopietnas bažas par laropipranta/nikotīnskābes iedarbīgumu;
- CHMP secināja, ka statistiski nozīmīgais būtisko nevēlamo blakusparādību sastopamības pieaugums nikotīnskābes/laropiprantu grupā, salīdzinot ar placebo grupu HPS2-THRIVE pētījumā, rada nopietnas bažas;
- CHMP ņēma vērā, ka šobrīd nav iespējams ieteikt papildu riska mazināšanas pasākumus;
- tādēļ CHMP uzskatīja, ka, pamatojoties uz pašlaik pieejamie datiem, nav iespējams noteikt pacientu populāciju, kurā nikotīnskābei/laropiprantam būtu pārliecinoši labvēlīga ieguvumu un riska attiecība.

Tādēļ CHMP secināja, ka HPS2-THRIVE pētījuma rezultāti nikotīnskābes/laropipranta ieguvumu un riska attiecību ietekmē negatīvi, un šī attiecība vairs nav uzskatāma par labvēlīgu.

Saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantā izklāstītajiem nosacījumiem *CHMP* iesaka apturēt nikotīnskābei/laropirantam (skatīt A pielikumu) izsniegtās reģistrācijas apliecības.

Lai atceltu veikto reģistrācijas apliecības apturēšanu, ņemot vērā jauno HPS2-THRIVE pētījumā konstatēto risku, reģistrācijas apliecības īpašniekam būtu jāiesniedz papildus pārliecinoši dati, lai noteiktu pacientu populāciju, kurā var pierādīt nikotīnskābes/laropiranta iedarbīgumu un kurā ieguvumi pārliecinoši attaisno risku (skatīt II pielikumu).

Zāles vairs nav reģistrētas

II pielikums

Reģistrācijas apliecības apturēšanas atcelšanas nosacījumi

Zāles vairs nav reģistrētas

Reģistrācijas apliecības apturēšanas atcelšanas nosacījumi

Lai atceltu veikto reģistrācijas apliecības apturēšanu, nikotīnskābes/laropiranta reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz

pārliecinoši dati, kas, ņemot vērā jauno HPS2-THRIVE pētījumā konstatēto risku, ļautu noteikt pacientu populāciju, kurai var pierādīt nikotīnskābes/laropiranta iedarbīgumu un kurai ieguvumi pārliecinoši attaisno risku.

Zāles vairs nav reģistrētas