

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh) zvážila níže uvedené doporučení výboru PRAC ze dne 7. listopadu 2013 s ohledem na látky příbuzné kyselině nikotinové (acipimoxu) indikované k léčbě poruch lipidů.

Doporučení výboru PRAC

Evropská agentura pro léčivé přípravky byla dne 19. prosince 2012 vyrozuměna o předběžných výsledcích velké randomizované klinické studie (studie na ochranu srdce 2 – léčba HDL pro snížení incidence cévních příhod – HPS2-THRIVE) navržené za účelem hodnocení výše přínosu kyseliny nikotinové s prodlouženým uvolňováním (ERN) / laropirantu (LRPT) oproti placebu u 25 673 pacientů s vysokým rizikem. Předběžné výsledky studie HPS2-THRIVE ukázaly, že studie nesplnila primární cílový parametr (snížení rizika závažných cévních příhod, např. srdeční a mozkové mrtvice), a ve skupině s kyselinou nikotinovou / laropirantem prokázaly statisticky významný vzestup incidence nefatálních, ale závažných nežádoucích účinků v porovnání se skupinou s placebem. Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) provedl přezkoumání veškerých dostupných údajů s cílem zhodnotit výše zmíněné obavy a jejich vliv na poměr přínosů a rizik u centrálně registrovaných kombinovaných přípravků Tredaptive, Trevaclyn a Pelzont. Na základě výsledků tohoto přezkoumání doporučil výbor PRAC pozastavit rozhodnutí o registraci pro tyto přípravky. Po vytvoření závěrů z těchto postupů dospěl výbor PRAC k názoru, že rizika týkající se kombinovaných přípravků mohou být významná také u jednosložkových přípravků, a dánský úřad pro zdravotnictví a léčivé přípravky proto zahájil postup přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES za účelem zhodnocení vlivu údajů ze studie HPS2-THRIVE na poměr přínosů a rizik u těchto přípravků a vydání doporučení, zda mají být rozhodnutí o registraci těchto přípravků zachována, pozměněna, pozastavena či stažena a zda mají být dodávky tohoto léčivého přípravku zakázány. Po přezkoumání seznamu přípravků obsahujících kyselinu nikotinovou nebo související látky v EU výbor PRAC konstatoval, že jedinou látkou indikovanou u poruch lipidů podávanou ve vysokých dávkách, která je v rámci EU stále registrována, je acipimox, a rozsah tohoto postupu byl proto omezen na léčivé přípravky obsahující acipimox.

Výbor PRAC vzal v úvahu, že údaje z klinického vývoje acipimoxu jsou velmi omezené, a dále konstatoval, že nebyly provedeny žádné studie klinických výstupů. Výbor PRAC byl přesto toho názoru, že účinnost acipimoxu při snižování hladin lipidů v krvi je u pacientů s některými formami hyperlipoproteinemie prokázána. Na základě dostupných údajů je acipimox považován za účinný při snižování hladin triglyceridů u pacientů s hypertriglyceridemií (hyperlipoproteinemií Fredricksonova typu IV) a za významně lepší než placebo u pacientů s hypercholesterolemií a hypertriglyceridemií (hyperlipoproteinemií Fredricksonova typu IIb). Lze konstatovat, že acipimox má zvláštní užití u pacientů, kteří buď nesnášejí statiny, nebo nedosahují cílové hladiny triglyceridů na samostatné terapii statiny, a je možné jej proto užívat jako alternativní nebo pomocnou léčbu pro snížení hladin triglyceridů u těchto pacientů. Výbor PRAC souhlasil také s tím, že v souladu s novými údaji, které vrhají stín pochybností na souvislost mezi zvýšenou hladinou HDL-C a snížením rizika kardiovaskulárního onemocnění, by se acipimox neměl indikovat pro zvýšení hladiny HDL-C nebo v rámci kardiovaskulární prevence. To bylo zohledněno v informacích o přípravku s cílem adekvátně informovat poskytovatele zdravotní péče i pacienty.

Dostupné bezpečnostní údaje pro acipimox včetně údajů o kyselině nikotinové získaných ze studie HPS2-THRIVE ukázaly, že bezpečnostní profil acipimoxu je dobře charakterizován. Většina zjištěných nežádoucích účinků je již zohledněna v informacích o přípravku acipimoxu a výbor PRAC byl toho

názoru, že dostupné údaje neodhalují žádné nové bezpečnostní informace, které by ovlivňovaly poměr přínosů a rizik acipimoxu, s výjimkou možného rizika svalové toxicity, které bylo zohledněno přidáním výstražného upozornění do informací o přípravku.

Výbor PRAC vzal také v úvahu názory evropských odborníků, konzultované na ad hoc svolaném setkání odborníků, podle nichž v rámci terapie pro snížení lipidů v dobře definovaných podmínkách a indikacích, jako je léčba závažné hypertriglyceridemie, hraje acipimox svoji úlohu, ale pouze jako přípravek druhé či třetí linie. Výbor PRAC také konstatoval, že podle odborníků nemají aktuálně dostupné údaje velký vliv na bezpečnostní profil acipimoxu.

Po přezkoumání veškerých dostupných údajů včetně studií a publikací o acipimoxu i údajů o příbuzné látce kyselině nikotinové, včetně studií AIM-HIGH a HPS2-THRIVE, byl výbor PRAC toho názoru, že účinnost acipimoxu v léčbě určitých dobře definovaných poruch lipidů je prokázána, a že acipimox proto zůstává léčebnou alternativou v rámci léčby poruch lipidů charakterizovaných zvýšenými plazmatickými hladinami triglyceridů (hyperlipoproteinemie Fredricksonova typu IV) nebo triglyceridů i cholesterolu (hyperlipoproteinemie Fredricksonova typu IIb). Při zvážení dostupných údajů i současného použití přípravku a na základě odborného poradenství byl nicméně výbor PRAC toho názoru, že acipimox by se měl užívat ke snížení hladin triglyceridů u pacientů, kteří buď nesnášejí statiny nebo fibráty, nebo kteří nedosahují cílových hladin triglyceridů na terapii samotnými statiny či fibráty, a měl by se proto u těchto pacientů užívat jako alternativní či pomocná léčba ke snížení hladin triglyceridů. Výbor PRAC proto podle toho přezkoumal indikaci.

Celkový závěr

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících acipimox zůstává příznivý za předpokladu normálních podmínek použití, pokud budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES na základě údajů z farmakovigilance pro kyselinu nikotinovou a související látky zahájený Dánskem a rozhodl se omezit rozsah postupu na přípravky obsahující acipimox, jedinou látku příbuznou kyselině nikotinové podávanou ve vysokých dávkách, která je registrována v indikaci k léčbě poruch lipidů v rámci EU.
- výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje včetně studií a publikací o acipimoxu, odpovědi držitele rozhodnutí o registraci i významných údajů o kyselině nikotinové včetně studií AIM-HIGH a HPS2-THRIVE.
- výbor PRAC je toho názoru, že acipimox je účinný při snižování hladin triglyceridů u pacientů s triglyceridemií (hyperlipoproteinemií Fredricksonova typu IV) a s hypercholesterolemií a hypertriglyceridemií (hyperlipoproteinemií Fredricksonova typu IIb), ale na základě dostupných důkazů včetně současných medicínských znalostí o použití acipimoxu pouze jako přípravek druhé nebo třetí linie u pacientů, kteří dostatečně nereagují na jinou léčbu, např. léčbu statiny či fibráty.
- výbor PRAC vzal v úvahu, že v rámci dostupných údajů o bezpečnosti bylo zjištěno potenciální riziko svalové toxicity, ohledně kterého bylo přidáno upozornění do informací o přípravku.

Výbor PRAC následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících acipimox uvedených v příloze I zůstává příznivý, pokud budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku. Po zvážení celé záležitosti tedy výbor PRAC doporučil úpravu rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující acipimox.

Skupina CMDh po zvážení doporučení výboru PRAC ze dne 7. listopadu 2013 podle článku 107k směrnice 2001/83/ES vydala stanovisko týkající se změny podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující acipimox, pro které jsou odpovídající body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace uvedeny v příloze III.