

Den 20. februar 2014
EMA/108603/2014

Anvendelsen af Acipimox begrænses til et supplement eller alternativ ved nedbringelse af højt triglyceridindhold

CMDh vedtager PRAC's anbefaling

Den 18. december 2013 bekræftede koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentrale procedurer – human (CMDh)¹ ved en flertalsafgørelse, at markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende acipimox bør ændres, så de i hele EU kun anvendes som supplement eller behandlingsalternativ ved hyperlipoproteinæmi type IIb og IV. Ved disse tilstande er blodets indhold af fedtstoffer af typen triglycerider forhøjet (hypertriglyceridæmi) med eller uden kolesterolførhøjelse. Lægemidler indeholdende acipimox bør anvendes, når ændringer i livsstil, herunder kost og motion, og behandling med andre lægemidler ikke er tilstrækkelige.

Disse anbefalinger blev oprindeligt fremsat af Det Europæiske Lægemiddelagenturs Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddellovervågning (PRAC) på dettes møde 5.-8. november 2013. Den oprindelige anledning til gennemgangen af acipimox var HPS2-THRIVE, en stor undersøgelse af den langsigtede virkning af en kombination af nicotinsyre (som er beslægtet med acipimox) og et andet lægemiddel, laropirant, til behandling af lipidforstyrrelser. Undersøgelsen viste, at tilføjelse af denne kombination til behandling med statiner (en anden klasse lægemidler, der anvendes til behandling af lipidforstyrrelser) ikke gav ekstra fordele hvad angår mindsket hjerte-kar-risiko i form af større hændelser såsom hjerteanfald og slagtilfælde, men derimod højere hyppighed af ikke-dødelige, men alvorlige bivirkninger. Som følge heraf anbefalede Det Europæiske Lægemiddelagentur suspendering af lægemidler indeholdende kombinationen af nicotinsyre og laropirant i EU². Da acipimox var beslægtet med nicotinsyre og blev markedsført mod lipidforstyrrelser i EU, blev også dettes benefit/risk-forhold gennemgået.

PRAC gennemgik de foreliggende data om acipimox, herunder evidens fra litteraturen, spontane indberetninger af bivirkninger og rådgivning fra en gruppe af eksperter vedrørende behandling af lipidforstyrrelser samt data fra HPS2-THRIVE. Udvalget konkluderede heraf, at acipimox fortsat har en rolle som supplerende eller alternativ behandlingsmulighed ved reduktion af triglycerider ved de former af hyperlipoproteinæmi, der indebærer højt triglyceridniveau (med eller uden kolesterolførhøjelse) hos patienter, hos hvem livsstilsændringer og andre lægemidler, såsom fibrater og statiner, ikke er tilstrækkelige. Resultaterne af HPS2-THRIVE kunne ikke anvendes direkte på acipimox, da

¹ CMDh repræsenterer EU's medlemsstater og har ansvaret for harmonisering af sikkerhedsnormerne i EU for lægemidler, der godkendes ved nationale procedurer.

² Yderligere oplysninger findes på agenturets websted: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Referrals/Tredaptive_Pelzont_and_Trevaclyn.

undersøgelsen vedrørte virkningen af kombinationen med laropirant, hvis virkninger ikke var fastlagt, og da der blev påvist mulige forskelle mellem nicotinsyre og acipimox. Resultaterne af HPS2-THRIVE-undersøgelsen blev imidlertid grundlag for i produktinformationen for acipimox at udvide advarslerne om mulig øget risiko for smertefuld muskelskade ved anvendelse af acipimox sammen med et statin.

CMDh vedtog PRAC's anbefalinger ved en flertalsafgørelse på sit møde den 16.-18. december 2013, og dets udtalelse blev overgivet til Europa-Kommissionen, som godkendte den og den 20. februar 2014 vedtog en retligt bindende afgørelse for hele EU.

Information til patienter

- Acipimox er et lægemiddel, der anvendes til behandling af sygdomme vedrørende for højt fedtstofindhold i blodet. Dets anvendelser og sikkerhed er blevet gennemgået, fordi en undersøgelse viste, at det beslægtede lægemiddel nicotinsyre medførte øgede bivirkninger og ikke gav nogen yderligere fordele, når det blev anvendt sammen med andre lægemidler mod disse sygdomme.
- Gennemgangen har vist, at acipimox kan være nyttigt som supplerende eller alternativ behandling til at sænke et højt indhold af triglycerider (en særlig form for fedtstof) i blodet på patienter, der har højt indhold af disse fedtstoffer (med eller uden højt kolesterol), og som ikke kan behandles ved foranstaltninger såsom diæt, motion eller andre lægemidler.
- De fleste patienter, der får acipimox, anvender det i forvejen på denne måde, men produktinformationen bliver ført ajour for at præcisere den anbefalede brug.
- Patienter i behandling med acipimox bør få revurderet behandlingen ved næste planlagte konsultation.
- Patienter, der ønsker yderligere oplysninger, bør kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Information til sundhedspersoner

- Acipimox er indiceret til behandling af hypertriglyceridæmi med eller uden hyperkolesterolæmi (hyperlipoproteinæmi Fredrickson type IIb eller type IV).
- På grundlag af de foreliggende data bør indikationen for acipimox begrænses til anvendelse som alternativ eller supplerende behandling hos patienter, der ikke har responderet adækvat på andre behandlinger såsom statin eller fibrat. Patienter i behandling med acipimox bør få revurderet behandlingen ved næste planlagte konsultation.
- Acipimox' hovedrolle er forebyggelse af de ikke-kardiovaskulære komplikationer ved hypertriglyceridæmi; det bør ikke anvendes til forebyggelse af kardiovaskulær sygdom i fravær af overbevisende data vedrørende LDL-kolesterol eller udfald.
- Skønt gennemgangen af lægemidler indeholdende acipimox oprindeligt var foranlediget af betænkelighederne ved HPS2-THRIVE-undersøgelsen, kan den i undersøgelsen anvendte depotformulering af en kombination af nicotinsyre og laropirant ikke sidestilles med acipimox som monokomponent; betænkelighederne kan derfor ikke ekstrapoleres til acipimox, navnlig på grund af den mulige konfunderende virkning af laropirant.
- På baggrund af resultaterne af HPS2-THRIVE og den kemiske lighed mellem acipimox og nicotinsyre bør ordinerende læger dog være opmærksomme på den potentielt øgede risiko for myopati ved anvendelse af acipimox kombineret med et statin.

Gennemgangen af acipimox var baseret på de begrænsede foreliggende data om virkningen og sikkerheden af acipimox samt data fra den videnskabelige litteratur vedrørende den strukturelt beslægtede nicotinsyre. PRAC rådførte sig desuden med en ad hoc-gruppe af europæiske eksperter om anvendelsen af acipimox.

- På grundlag af de foreliggende data konstaterede PRAC en række kliniske forskelle mellem acipimox og nicotinsyre, idet acipimox har længere virkningsvarighed, og de ikke-kliniske undersøgelser samstemmende viser, at acipimox er mindre potent end nicotinsyre som agonist til HCA2-receptoren.
- Acipimox blev anset for at være effektivt til at sænke triglyceridniveauet hos patienter med hypertriglyceridæmi (hyperlipoproteinæmi Fredrickson type IV) og signifikant overlegent i forhold til placebo hos patienter med hyperkolesterolæmi og hypertriglyceridæmi (hyperlipoproteinæmi Fredrickson type IIb). Det bemærkedes, at acipimox var særlig nyttigt hos patienter, der enten ikke tåler statiner eller fibrater eller ikke opnår målværdierne for triglycerider med statin- eller fibratbehandling alene. Det kan derfor anvendes som et alternativ eller supplement til at sænke triglyceridniveauet hos sådanne patienter.
- Efter gennemgang af de foreliggende sikkerhedsdata, herunder data om nicotinsyre fra HPS2-THRIVE, fandt PRAC, at sikkerhedsprofilen for acipimox er velkarakteriseret. De hyppigst indberettede bivirkninger ved acipimox er rødme, udslæt og gastrointestinale virkninger (kvalme, dyspepsi, diarré og øvre abdominalsmerter). Bivirkningerne fremgår af produktinformationen for acipimox og omfatter desuden pruritus, erytem, urticaria og angioødem. PRAC fandt, at de foreliggende data ikke viste nye sikkerhedsoplysninger af betydning for benefit/risk-forholdet for acipimox bortset fra en potentiel risiko for muskeltoksicitet ved samtidig brug af statiner, hvilket er blevet taget i betragtning ved tilføjelse af en advarsel i produktinformationen.

PRAC konkluderede, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende acipimox fortsat er positivt ved normale anvendelsesbetingelser under forudsætning af, at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen. Dette blev godkendt af CMDh.

Mere om lægemidlet

Acipimox, der er nært beslægtet med nicotinsyre, har været på markedet siden 1984 bl.a. under handelsnavnet Olbetam til behandling af lipidforstyrrelser. I EU markedsføres lægemidler indeholdende acipimox på nuværende tidspunkt i Østrig, Belgien, Danmark, Ungarn, Italien, Luxembourg, Nederlandene og Det Forenede Kongerige.

Lægemidler indeholdende nicotinsyre eller beslægtede stoffer har været godkendt i EU siden midten af 1950'erne via nationale procedurer. Nicotinsyre er et naturligt forekommende stof, der i lave doser anvendes som et vitamin (kendt som niacin eller vitamin B3). I højere doser nedsætter det blodets fedtstofindhold. Nicotinsyre blev også godkendt i kombination med laropiprant. Laropiprant har ingen virkning på kolesterol, men nedsætter den rødme, der er en kendt bivirkning af nicotinsyre.

Mere om proceduren

Gennemgangen af nicotinsyre og de beslægtede stoffer acipimox og xantinolnicotinat blev indledt den 27. februar 2013 på anmodning af den danske sundhedsstyrelse i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF. I juli 2013 blev det fastslået, at nicotinsyre og det beslægtede stof xantinolnicotinat ikke på dette tidspunkt blev markedsført i EU til behandling af lipidforstyrrelser (i nogle EU-lande er

xantinolnicotinat godkendt til oral anvendelse til udvidelse af blodkarrene (som vasodilator) ved kredsløbsforstyrrelser). Gennemgangen blev derfor begrænset til acipimox.

Disse data blev først gennemgået af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC). Anbefalingerne fra PRAC blev fremsendt til koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentrale procedurer – human (CMDh), som vedtog et endeligt standpunkt.

Da CMDh vedtog sit standpunkt ved en flertalsafgørelse, blev det overgivet til Europa-Kommissionen, som godkendte det og den 20. februar 2014 vedtog en retligt bindende afgørelse for hele EU.

Kontakt vores pressesekretærer

Monika Benstetter eller Martin Harvey

Tlf. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu