



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20. Februar 2014
EMA/108603/2014

Acipimox sollte nur als Alternative oder Zusatzbehandlung zur Senkung hoher Triglycerid-Spiegel angewendet werden

Die CMDh befürwortet die Empfehlung des PRAC

Am 18. Dezember 2013 bestätigte die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh)¹ durch Mehrheitsbeschluss, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen Acipimox-haltiger Arzneimittel geändert werden sollten, um sicherzustellen, dass sie in der Europäischen Union nur als Alternative oder Zusatzbehandlung bei Hyperlipoproteinämie Typ IIb und Typ IV angewendet werden. Hierbei handelt es sich um Erkrankungen, die eine Hypertriglyceridämie (hohe Konzentrationen an Triglyceriden, eine Art von Fett, im Blut) mit oder ohne erhöhten Cholesterinspiegel beinhalten. Acipimox-haltige Arzneimittel sollten angewendet werden, wenn Änderungen des Lebensstils, einschließlich Diät und Bewegung, und die Behandlung mit anderen Arzneimitteln nicht angemessen sind.

Diese Empfehlungen wurden ursprünglich vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur während seiner Sitzung vom 5. bis 8. November 2013 formuliert. Der ursprüngliche Grund für die Überprüfung von Acipimox war HPS2-THRIVE, eine groß angelegte Studie, die sich mit der langfristigen Wirkung der Kombination aus Nikotinsäure (eine mit Acipimox verwandte Substanz) und einem anderen Arzneimittel, Laropiprant, bei der Behandlung von Lipidstörungen beschäftigte. Die Studie zeigte, dass das Hinzufügen dieser Kombination zur Behandlung mit Statinen (eine weitere Klasse von Arzneimitteln zur Behandlung von Lipidstörungen) keinen zusätzlichen Nutzen zur Reduzierung des Risikos schwerwiegender vaskulärer Ereignisse, wie etwa Herzinfarkt und Schlaganfall, mit sich brachte, jedoch zu einer erhöhten Häufigkeit nicht-tödlicher, jedoch schwerwiegender Nebenwirkungen führte. Infolgedessen empfahl die Europäische Arzneimittel-Agentur für die gesamte EU die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, welche eine Kombination aus Nikotinsäure und Laropiprant enthalten². Da Acipimox mit Nikotinsäure verwandt ist und in der EU zur Behandlung von Lipidstörungen vertrieben wurde, wurde sein Nutzen-Risiko-Verhältnis daraufhin auch überprüft.

Nach einer Überprüfung der verfügbaren Daten zu Acipimox, einschließlich der Evidenz aus der Literatur, spontaner Berichte über unerwünschte Ereignisse und der Beratung durch eine Gruppe von

¹ Die CMDh, ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten repräsentiert, ist für die Harmonisierung der Sicherheitsstandards für Arzneimittel zuständig, die über nationale Verfahren in verschiedenen EU-Mitgliedstaaten zugelassen sind.

² Weitere Informationen finden Sie auf der Website der Agentur: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Referrals/Tredaptive_Pelzont_and_Trevaclyn.



Experten in der Behandlung von Lipidstörungen, sowie der Daten aus der Studie HPS2-THRIVE gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass Acipimox weiterhin eine Rolle als Alternative oder als Zusatzbehandlung zur Senkung der Triglyceride bei jenen Formen der Hyperlipoproteinämie, die hohe Triglycerid-Spiegel (mit oder ohne erhöhten Cholesterinspiegel) beinhalten, bei Patienten spielt, bei denen Änderungen des Lebensstils und die Anwendung anderer Arzneimittel, wie etwa Fibrate und Statine, nicht angemessen sind. Die Ergebnisse der Studie HPS2-THRIVE können nicht direkt auf Acipimox übertragen werden, da die Studie die Wirkung der Kombination mit Laropirant untersuchte, dessen Wirkungen nicht erwiesen sind. Zudem wurden mögliche Unterschiede zwischen Nikotinsäure und Acipimox festgestellt. Allerdings wurden die Erkenntnisse aus der Studie HPS2-THRIVE verwendet, um die Warnhinweise in den Produktinformationen von Acipimox durch den Hinweis auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für schmerzhafte Muskelschäden bei Anwendung von Acipimox zusammen mit einem Statin zu ergänzen.

Die CMDh befürwortete die Empfehlungen des PRAC in ihrer Sitzung vom 16. bis 18. Dezember 2013 durch Mehrheitsbeschluss und leitete ihre Position an die Europäische Kommission, die sie befürwortete und am 20. Februar 2014 eine EU-weiten rechtlich bindende Entscheidung traf.

Informationen für Patienten

- Acipimox ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit erhöhten Blutfettspiegeln. Seine Anwendung und Sicherheit wurden aufgrund einer Studie überprüft, die zeigte, dass ein ähnliches Arzneimittel, Nikotinsäure, die Nebenwirkungen erhöhte und bei Anwendung zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung dieser Störungen keinen zusätzlichen Nutzen mit sich brachte.
- Die Überprüfung zeigte, dass Acipimox als Alternative oder als Zusatzbehandlung zur Senkung hoher Konzentrationen an Triglyceriden (eine bestimmte Art von Fett) im Blut bei Patienten mit hohen Spiegeln dieser Fette (mit oder ohne erhöhten Cholesterinspiegel), die nicht mithilfe von Maßnahmen wie Diät, Bewegung oder anderen Arzneimitteln behandelt werden können, nützlich ist.
- Die meisten Patienten, die Acipimox einnehmen, wenden es bereits in dieser Weise an. Jedoch werden die Produktinformationen aktualisiert, um die empfohlene Anwendung zu verdeutlichen.
- Patienten, die Acipimox einnehmen, sollten bei ihrem nächsten regulären Termin ihre Behandlung neu beurteilen lassen.
- Patienten, die Fragen haben, sollten mit ihrem Arzt oder Apotheker sprechen.

Informationen für medizinisches Fachpersonal

- Acipimox ist zur Behandlung von Hypertriglyceridämie mit oder ohne Hypercholesterinämie (Hyperlipoproteinämie Typ IIb oder Typ IV nach Fredrickson) angezeigt.
- Auf Grundlage der verfügbaren Daten sollten die Anwendungsgebiete für Acipimox auf die Anwendung als Alternative oder als Zusatzbehandlung bei Patienten beschränkt werden, die nur unzureichend auf andere Behandlungen, wie etwa Statine oder Fibrate, angesprochen haben. Bei Patienten, die Acipimox einnehmen, sollte bei ihrem nächsten regulären Termin die Behandlung neu beurteilt werden.
- Hauptaufgabe von Acipimox ist die Prävention nicht-kardiovaskulärer Komplikationen der Hypertriglyceridämie. Acipimox sollte nicht zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen angewendet werden, wenn keine überzeugenden LDL-C- oder Ergebnisdaten vorliegen.

- Obwohl die Überprüfung Acipimox-haltiger Arzneimittel ursprünglich auf Bedenken beruhte, die sich aus der Studie HPS2-THRIVE ergaben, kann die Kombination Nikotinsäure mit verzögerter Wirkstofffreisetzung/Laropirant, die in dieser Studie verwendet wurde, nicht mit dem Einkomponenten-Arzneimittel Acipimox gleichgestellt werden. Die Bedenken können daher nicht auf Acipimox übertragen werden, insbesondere nicht wegen des möglicherweise verzerrenden Einflusses von Laropirant.
- Basierend auf den Ergebnissen der Studie HPS2-THRIVE und der chemischen Ähnlichkeit von Acipimox und Nikotinsäure sollten sich verschreibende Ärzte jedoch des potenziell erhöhten Risikos für Myopathie bei Anwendung von Acipimox in Kombination mit einem Statin bewusst sein.

Die Überprüfung von Acipimox beruhte auf den begrenzten verfügbaren Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu Acipimox sowie auf Daten aus der wissenschaftlichen Literatur zur strukturell verwandten Verbindung Nikotinsäure. Außerdem konsultierte der PRAC eine Ad-hoc-Expertengruppe, bestehend aus europäischen Fachleuten für die Anwendung von Acipimox.

- Auf der Grundlage der verfügbaren Daten stellte der PRAC eine Reihe von klinischen Unterschieden zwischen Acipimox und Nikotinsäure fest: Acipimox weist eine längere Wirkungsdauer auf und nicht-klinische Studien zeigen, dass Acipimox durchweg ein schwächerer Agonist des Rezeptors HCA2 als Nikotinsäure ist.
- Acipimox wurde als bei der Senkung der Triglycerid-Spiegel bei Patienten mit Hypertriglyceridämie (Hyperlipoproteinämie Typ IV nach Fredrickson) wirksam und bei Patienten mit Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie (Hyperlipoproteinämie Typ IIb nach Fredrickson) als Placebo signifikant überlegen erachtet. Es wurde festgestellt, dass Acipimox von besonderem Nutzen bei Patienten ist, die entweder ein Statin oder Fibrate nicht vertragen oder ihr Ziel bezüglich der Triglyceride mit einer Statin- oder Fibrat-Therapie allein nicht erreichen, und daher als Alternative oder als Zusatzbehandlung angewendet werden könnte, um die Triglycerid-Spiegel bei diesen Patienten zu senken.
- Nach Überprüfung der Sicherheitsdaten, darunter Daten über Nikotinsäure aus der Studie HPS2-THRIVE, gelangte der PRAC zu der Auffassung, dass das Sicherheitsprofil von Acipimox gut charakterisiert ist. Hitzegefühl, Hautausschlag und gastrointestinale Wirkungen (Übelkeit, Dyspepsie, Durchfall und Oberbauchschmerzen) sind die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit Acipimox und werden in den Produktinformationen von Acipimox zusammen mit Juckreiz, Erythem, Urtikaria und Angioödem aufgeführt. Der PRAC war der Auffassung, dass die verfügbaren Daten keine neuen Sicherheitsinformationen aufdecken, die Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Acipimox haben würden, mit Ausnahme von einem potenziellen Risiko für Muskeltoxizität im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Acipimox und Statinen, dem durch die Aufnahme eines Warnhinweises in die Produktinformationen begegnet wurde.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Acipimox-haltiger Arzneimittel unter normalen Anwendungsbedingungen vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen weiterhin positiv ist. Dies wurde von der CMDh befürwortet.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Acipimox ist eine Substanz, die eng mit Nikotinsäure verwandt ist und seit 1984 als Olbetam und unter anderen Handelsnamen zur Behandlung von Lipidstörungen erhältlich ist. In der EU sind Acipimox-

haltige Arzneimittel derzeit in Belgien, Dänemark, Italien, Luxemburg, den Niederlanden, Österreich, Ungarn und dem Vereinigten Königreich auf dem Markt.

Arzneimittel, die Nikotinsäure oder verwandte Substanzen enthalten, wurden in der EU seit Mitte der 1950er Jahre über nationale Verfahren zugelassen. Nikotinsäure ist eine natürlich vorkommende Substanz, die in niedrigen Dosen als ein Vitamin (sogenanntes Niacin oder Vitamin B3) verwendet wird. In höheren Dosen senkt es die Blutfettspiegel. Nikotinsäure wurde auch in Kombination mit Laropiprant zugelassen. Laropiprant hat keine Wirkung auf Cholesterin, reduziert jedoch Hitzegefühl, eine bekannte Nebenwirkung von Nikotinsäure.

Weitere Informationen zu dem Verfahren

Die Überprüfung von Nikotinsäure und der verwandten Substanzen Acipimox und Xantinolnicotinat wurde am 27. Februar 2013 auf Antrag der dänischen Gesundheits- und Arzneimittelbehörde gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Im Juli 2013 wurde festgestellt, dass Nikotinsäure und die verwandte Substanz Xantinolnicotinat zur Behandlung von Lipidstörungen zu diesem Zeitpunkt in der EU nicht auf dem Markt waren (Xantinolnicotinat ist in einigen EU-Ländern zum Einnehmen als Vasodilatator, ein Arzneimittel zur Erweiterung der Blutgefäße zur Behandlung von Kreislaufproblemen, zugelassen). Die Bewertung wurde daher auf Acipimox beschränkt.

Eine Überprüfung dieser Daten wurde zunächst vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) durchgeführt. Die Empfehlungen des PRAC wurden an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh) geleitet, die eine endgültige Position annahm.

Da die Position der CMDh durch Mehrheitsbeschluss angenommen worden war, wurde sie an die Europäische Kommission weitergeleitet, die sie befürwortete und am 20. Februar 2014 eine EU-weite rechtlich bindende Entscheidung traf.

Kontaktinformationen unserer Pressesprecher

Monika Benstetter oder Martin Harvey

Tel. +44 (0) 20 7418 8427

E-Mail: press@ema.europa.eu