

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die CMDh berücksichtigte die unten aufgeführte Empfehlung des PRAC vom 7. November 2013 in Bezug auf mit Nikotinsäure verwandte Substanzen (Acipimox), die zur Behandlung von Lipidstörungen angezeigt sind.

Empfehlung des PRAC

Am 19. Dezember 2012 wurde die Europäische Arzneimittel-Agentur auf die vorläufigen Ergebnisse einer großen randomisierten klinischen Studie (*Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events - HPS2-THRIVE*) zur Beurteilung des Zusatznutzens von Nikotinsäure mit verzögerter Wirkstofffreisetzung/Laropiprant (LRPT) im Vergleich zu Placebo, an der mehr als 25 673 Patienten mit erhöhtem Risiko teilnahmen, aufmerksam gemacht. Die vorläufigen Ergebnisse der Studie HPS2-THRIVE wiesen darauf hin, dass die Studie ihren primären Endpunkt nicht erreichte (Reduzierung des Risikos schwerwiegender vaskulärer Ereignisse, wie etwa Herzinfarkt und Schlaganfall), und zeigten zudem eine statistisch signifikante Zunahme der Inzidenz nicht-tödlicher, jedoch schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Nikotinsäure/Laropiprant-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) führte eine Überprüfung aller verfügbaren Daten durch, um die oben genannten Sicherheitsbedenken und ihre Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der zentral zugelassenen Kombinationspräparate Tredaptive, Trevaclyn und Pelzont zu beurteilen. Als Ergebnis der Überprüfung empfahl der PRAC die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel. Gemäß den Schlussfolgerungen dieser Verfahren gelangte der PRAC zu der Ansicht, dass die Bedenken hinsichtlich der Kombinationspräparate auch für die Einkomponenten-Arzneimittel relevant sein können. Daher leitete die dänische Gesundheits- und Arzneimittelbehörde eine Überprüfung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein, um die Auswirkungen der HPS2-THRIVE-Daten auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Arzneimittel zu bewerten und eine Empfehlung dazu abzugeben, ob ihre Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten und ob der Vertrieb des Arzneimittels verboten werden sollte. Nach Überprüfung der Liste der EU-Arzneimittel, die Nikotinsäure oder verwandte Substanzen enthalten, stellte der PRAC fest, dass Acipimox die einzige hochdosierte Substanz mit Indikation bei Lipidstörungen ist, die in der EU noch zugelassen ist. Der Geltungsbereich des Verfahrens wurde daher auf Acipimox-haltige Arzneimittel beschränkt.

Der PRAC war der Ansicht, dass die Daten aus der klinischen Entwicklung zu Acipimox sehr begrenzt sind, und stellte fest, dass keine klinischen Ergebnisstudien durchgeführt worden waren. Dennoch war der PRAC der Ansicht, dass die Wirksamkeit von Acipimox bei der Senkung der Blutfette bei Patienten mit einigen Formen von Hyperlipoproteinämie nachgewiesen ist. Auf Grundlage der verfügbaren Daten wurde Acipimox 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 nicht vertragen oder ihr Ziel bezüglich der Triglyceride mit einer Statin-Therapie allein nicht erreichen, und daher als Alternative oder als Zusatzbehandlung angewendet werden könnte, um die Triglycerid-Spiegel bei diesen Patienten zu senken. Der PRAC kam übereinstimmend mit den aktuellsten Daten, die Zweifel bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Erhöhung der HDL-C-Spiegel und der Senkung des Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen aufkommen lassen, auch

überein, dass Acipimox nicht zur Erhöhung des HDL-C oder zur kardiovaskulären Prävention angezeigt sein sollte. Dies wurde in die Produktinformationen aufgenommen, um medizinisches Fachpersonal und Patienten angemessen zu informieren.

Die Sicherheitsdaten zu Acipimox, darunter Daten über Nikotinsäure aus der Studie HPS2-THRIVE, zeigten, dass das Sicherheitsprofil von Acipimox gut charakterisiert ist. Die meisten festgestellten unerwünschten Ereignisse sind bereits in den Produktinformationen von Acipimox 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, dem durch die Aufnahme eines Warnhinweises in die Produktinformationen begegnet wurde.

Der PRAC berücksichtigte auch die Meinungen der europäischen Experten, die im Zuge eines Ad-Hoc-Expertentreffens zu Rate gezogen wurden, laut denen Acipimox als lipidsenkende Therapie in gut definierten Rahmenbedingungen und Anwendungsgebieten einen festen Platz hat, wie etwa bei der Behandlung schwerer Hypertriglyzeridämie, jedoch nur als Zweit- oder Drittlinientherapie. Der PRAC stellte auch fest, dass die aktuellen verfügbaren Daten nach Meinung der Experten keine wesentlichen Auswirkungen auf das Sicherheitsprofil von Acipimox haben.

Nach Überprüfung aller verfügbaren Daten, einschließlich Studien und Veröffentlichungen zu Acipimox sowie Daten zur verwandten Substanz Nikotinsäure, einschließlich der Studien AIM-HIGH und HPS2-THRIVE, gelangte der PRAC zu der Ansicht, dass die Wirksamkeit von Acipimox bei der Behandlung bestimmter, genau definierter Lipidstörungen nachgewiesen ist und Acipimox daher eine Behandlungsalternative bei der Behandlung von Lipidstörungen bleibt, die durch erhöhte Triglycerid-Plasmaspiegel (Hyperlipoproteinämie Typ IV nach Fredrickson) oder erhöhte Triglycerid- und Cholesterin-Plasmaspiegel (Hyperlipoproteinämie Typ IIb nach Fredrickson) gekennzeichnet sind. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten und der aktuellen Anwendung des Arzneimittels sowie auf Grundlage der Beratung durch die Sachverständigen gelangte der PRAC zu der Ansicht, dass Acipimox nur angewendet werden sollte, um Triglycerid-Spiegel bei Patienten zu senken, 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 sollte, um die Triglycerid-Spiegel bei diesen Patienten zu senken. Der PRAC überarbeitete die Anwendungsgebiete daher entsprechend.

Schlussfolgerung

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.

Begründung für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Daten aus Pharmakovigilanz-Aktivitäten für Nikotinsäure und verwandte Substanzen, das von Dänemark eingeleitet wurde, und entschied, den Geltungsbereich des Verfahrens auf Arzneimittel zu beschränken, die Acipimox enthalten, die einzige hochdosierte mit Nikotinsäure verwandte Substanz mit Indikation bei Lipidstörungen, die in der EU zugelassen ist.

- Der PRAC überprüfte alle verfügbaren Daten, einschließlich Studien und Veröffentlichungen zu Acipimox, die Antworten der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie relevante Daten zu Nikotinsäure, einschließlich der Studien AIM-HIGH und HPS2-THRIVE.
- Der PRAC war der Ansicht, dass Acipimox bei der Senkung der Triglycerid-Spiegel bei Patienten mit Hypertriglyceridämie (Hyperlipoproteinämie Typ IV nach Fredrickson) und mit Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie (Hyperlipoproteinämie Typ IIb nach Fredrickson) wirksam ist, jedoch auf der Grundlage der verfügbaren Daten, einschließlich des aktuellen medizinischen Wissens über die Anwendung von Acipimox, nur als Zweit- oder Drittlinientherapie bei Patienten, die nicht hinreichend auf andere Behandlungen, wie etwa mit Statinen oder Fibraten, angesprochen haben.
- Der PRAC war der Auffassung, dass die verfügbaren Sicherheitsdaten ein potenzielles Risiko für Muskeltoxizität aufzeigen, für das ein Warnhinweis in die Produktinformationen aufgenommen wurde –

kam der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Acipimox-haltigen Arzneimittel, die in Anhang I aufgeführt sind, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen weiterhin positiv ist. Nach Überprüfung der Angelegenheit empfahl der PRAC daher die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Acipimox-haltiger Arzneimittel.

Die CMDh nahm unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC gemäß Artikel 107k der Richtlinie 2001/83/EG vom 7. November 2013 eine Position zur Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen Acipimox-haltiger Arzneimittel ein, für welche die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang III dargelegt sind.