



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20. veljače 2014.
EMA/108603/2014

Acipimoks treba promjenjivati samo kao dodatnu ili alternativnu terapiju za snižavanje razine triglicerida CMDh potvrdio preporuku PRAC-a

Dana 18. prosinca 2013. Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh)¹ većinski je potvrdila da odobrenje za stavljanje u promet lijekova koji sadrže acipimoks treba izmijeniti kako bi se osiguralo da se ovi lijekovi diljem Europske unije koriste samo kao dodatna ili alternativna terapija za hiperlipoproteinemiju tipa IIb i tipa IV. Ova stanja uključuju hipertrigliceridemiju (visoku razinu triglicerida, tipa masti, u krvi) s povišenim kolesterolom ili bez njega. Lijekovi koji sadrže acipimoks trebaju se koristiti samo u slučajevima kada promjene u životnom stilu, uključujući prehranu i vježbanje, te terapija drugim lijekovima nisu primjerene.

Ove je preporuke prvotno iznijelo Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilacije (PRAC) pri Europskoj agenciji za lijekove na sastanku održanom od 5. do 8. studenog 2013. Prvotni razlog za pregled acipimoksa bilo je ispitivanje HPS2-THRIVE, veliko ispitivanje tijekom kojeg su istraženi dugoročni utjecaji kombinacije nikotinske kiseline (tvari povezane s acipimoksom) i drugog lijeka, laropiranta, u liječenju poremećaja lipida. Ispitivanjem je dokazano da dodavanje ove kombinacije terapiji statinima (drugo klasi lijekova koji se koriste za liječenje poremećaja lipida) nije donijelo dodatne koristi u snižavanju rizika od većih vaskularnih događaja poput srčanog udara i moždanog udara, no nije rezultiralo većom učestalošću ozbiljnih nuspojava bez smrtnih posljedica. Slijedom navedenog, Europska agencija za lijekove preporučila je suspenziju lijekova koji sadrže kombinaciju nikotinske kiseline i laropiranta na razini EU-a². Budući da je acipimoks povezan s nikotinskom kiselinom te je stavljen u promet na području EU-a za potrebe liječenja poremećaja lipida, pregledan je i njegov omjer koristi i rizika.

Nakon pregleda dostupnih podataka o acipimoksu, uključujući i dokaze iz literature, spontane prijave nuspojava i savjete grupe stručnjaka na području liječenja poremećaja lipida, kao i podataka prikupljenih ispitivanjem HPS2-THRIVE, PRAC je zaključio da acipimoks i dalje ima ulogu kao dodatna ili alternativna terapija za snižavanje triglicerida u onih oblika hiperlipoproteinemije koji uključuju visoke razine triglicerida (s ili bez povišenog kolesterola) u bolesnika u kojih promjene životnog stila i primjena drugih lijekova, poput fibrata i statina, nisu primjerene. Rezultati prikupljeni ispitivanjem HPS2-THRIVE ne mogu se izravno primijeniti na acipimoks budući da je ispitivanje istražilo djelovanje kombinacije s

¹ CMDh, tijelo koje predstavlja države članice EU-a, odgovorno je za osiguravanje usklađenih sigurnosnih standarda za lijekove odobrene putem nacionalnih postupaka diljem EU-a.

² Više informacija dostupno je na internetskoj stranici Agencije: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Referrals/Tredaptive_Pelzont_and_Trevacllyn.



laropiprantom, čiji učinci nisu utvrđeni, a utvrđene su također moguće razlike između nikotinske kiseline i acipimoksa. No, nalazi dobiveni ispitivanjem HPS2-THRIVE korišteni su za proširenje upozorenja u informacijama o lijeku acipimoksu u vezi s mogućim povišenim rizikom od bolnog oštećenja mišića, u slučaju kada se acipimoks koristi zajedno sa statinom.

CMDh je većinski potvrdio preporuke PRAC-a na svojem sastanku održanom od 16. do 18. prosinca 2013., te je svoje mišljenje dostavio Europskoj komisiji koja ga je potvrdila i usvojila kao pravno obvezujuću odluku na razini EU-a dana 20. veljače 2014.

Informacije za bolesnike

- Acipimoks je lijek koji se koristi za liječenje poremećaja povezanih s visokim razinama masti u krvi. Pregledane su koristi od ovog lijeka i njegova sigurna primjena zbog ispitivanja koje je dokazalo da je povezani lijek, nikotinska kiselina, povećao nuspojave, a nije pružio dodatne koristi ako se uzimao zajedno s drugim terapijama za ove poremećaje.
- Pregledom je dokazano da acipimoks može biti koristan kao dodatna ili alternativna terapija za snižavanje visoke razine triglicerida (poseban tip masti) u krvi bolesnika s visokom razinom ovih masti (s visokim kolesterolom ili bez njega) koji se ne mogu liječiti mjerama poput dijete, vježbanja ili drugim lijekovima.
- Većina bolesnika koji uzimaju acipimoks već ga uzima na ovaj način, no informacije o proizvodu se ažuriraju da bi se pojasnila preporučena primjena.
- Terapija bolesnika koji uzimaju acipimoks mora se ponovno razmotriti pri sljedećem redovitom pregledu.
- Bolesnici koji imaju bilo kakvih pitanja trebaju se obratiti svojem liječniku ili ljekarniku.

Informacije za zdravstvene djelatnike

- Acipimoks je indiciran za liječenje hipertrigliceridemije s hiperkolesterolemijom (hiperlipoproteinemija tip IIb ili tip IV prema Fredrickson klasifikaciji) ili bez nje.
- Na temelju dostupnih podataka, indikacije za acipimoks trebaju se ograničiti na alternativnu ili dodatnu terapiju u bolesnika koji nisu primjereno odgovorili na druge terapije poput liječenja statinom ili fibratom. Terapija bolesnika koji uzimaju acipimoks mora se ponovno razmotriti pri sljedećem redovitom pregledu.
- Glavna uloga acipimoksa jest sprječavanje drugih komplikacija hipertrigliceridemije osim kardiovaskularnih, te se acipimoks ne smije koristiti za prevenciju kardiovaskularnih bolesti u odsutnosti uvjerljivih razina LDL kolesterola ili podataka o ishodu.
- Iako je pregled lijekova koji sadrže acipimoks izvorno potaknut zabrinutošću koja je nastala na temelju ispitivanja HPS2-THRIVE, kombinacija nikotinske kiseline i laropipranta s produljenim otpuštanjem, koja je korištena u ovom ispitivanju, ne može se smatrati istom kao i monokomponenta acipimoks, te se zabrinutost stoga ne može ekstrapolirati na acipimoks, posebice zbog mogućeg istovremenog djelovanja laropipranta.
- No, na temelju rezultata ispitivanja HPS2-THRIVE i kemijske sličnosti acipimoksa i nikotinske kiseline, propisivači moraju biti upoznati s potencijalnim povišenim rizikom od miopatije u slučaju kada se acipimoks koristi u kombinaciji sa statinom.

Pregled acipimoksa temeljio se na ograničenim dostupnim podacima o djelotvornosti i sigurnosti kao i na podacima iz znanstvene literature u vezi sa strukturno povezanim spojem nikotinske kiseline. Nadalje, PRAC se o primjeni acipimoksa savjetovao s *ad-hoc* stručnom grupom europskih stručnjaka.

- Na temelju dostupnih podataka, PRAC je uočio niz kliničkih razlika između acipimoksa i nikotinske kiseline, pri čemu je acipimoks imao dulje djelovanje, a nekliničkim ispitivanjima utvrđeno je da je acipimoks konzistentno imao manji potencijal od nikotinske kiseline kao agonist receptora HCA2.
- Zaključeno je da je acipimoks djelotvoran u snižavanju razina triglicerida u bolesnika s hipertrigliceridemijom (hiperlipoproteinemija tip IV prema Fredrickson klasifikaciji) i značajno bolji u odnosu na placebo u bolesnika oboljelih od hiperkolesterolemije i hipertrigliceridemije (hiperlipoproteinemija tip IV prema Fredrickson klasifikaciji). Također je uočeno da je acipimoks bio od posebne koristi u bolesnika koji nisu podnosili statin ili fibrat ili koji nisu postigli ciljne vrijednosti triglicerida monoterapijom statinom ili fibratom, te se stoga mogao koristiti kao alternativno ili dodatno liječenje za snižavanje razine triglicerida u ovih bolesnika.
- Nakon pregleda dostupnih podataka o sigurnosti primjene, uključujući i podatke o nikotinskoj kiselini prikupljenih ispitivanjem HPS2-THRIVE, PRAC je zaključio da je sigurnosni profil acipimoksa dobro opisan. Crvenilo, osip i gastrointestinalno djelovanje (mučnina, dispesija, proljev i bol u gornjem abdomenu) najčešće su prijavljene nuspojave lijeka acipimoks i navedene su u informacijama o proizvodu, zajedno s pruritusom, eritemom, urtikarijom i angiedemom. PRAC je zaključio da dostupnim podacima nisu utvrđene nove sigurnosne informacije koje bi mogle imati utjecaja na omjer koristi i rizika acipimoksa, uz iznimku potencijalnog rizika mišićne toksičnosti koja je povezana s istovremenom primjenom acipimoksa i statina, što je opisano dodavanjem upozorenja u informacije o proizvodu.

PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže acipimoks ostaje pozitivan u normalnim uvjetima primjene, uz dogovorene izmjene u informacijama o proizvodu. Ovo je potvrđeno od strane CMDh-a.

Više o lijeku

Acipimoks je tvar koja je usko povezana s nikotinskom kiselinom koja je dostupna od 1984. pod nazivom Olbetam i drugim trgovačkim nazivima za liječenje poremećaja lipida. Na području EU-a lijekovi koji sadrže acipimoksom trenutno su dostupni na tržištima u Austriji, Belgiji, Danskoj, Mađarskoj, Italiji, Luksemburgu, Nizozemskoj i Ujedinjenoj Kraljevini.

Lijekovi koji sadrže nikotinsku kiselinu ili povezane djelatne tvari odobreni su na razini EU-a putem nacionalnih postupaka od sredine 1950.-ih. Nikotinska kiselina prirodno se pojavljuje u tvarima koje se koriste u malim dozama poput vitamina (poznati pod nazivom niacin ili vitamin B3). U većim dozama, snižava razine masti u krvi. Nikotinska kiselina također je odobrena u kombinaciji s laropirantom. Laropirant nema utjecaja na kolesterol, no smanjuje crvenilo, koje je poznato kao nuspojava nikotinske kiseline.

Više o postupku

Pregled nikotinske kiseline i povezanih tvari acipimoksa i ksantinol nikotinata započet je dana 27. veljače 2013. na zahtjev danske Agencije za zdravstvo i lijekove, sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EZ. U srpnju 2013. utvrđeno je da nikotinska kiselina i povezana tvar ksantinol nikotinat nisu trenutno odobreni za stavljanje u promet u EU-u za liječenje poremećaja lipida (ksantinol nikotinat

odobren je samo u pojedinim državama EU-a za peroralnu primjenu kao vazodilatator, lijek koji širi krvne žile, a koristi se za liječenje problema s optokom krvi), te je pregled s toga ograničen samo na acipimoks.

Pregled ovih podataka prvi je puta provelo Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC). Preporuke PRAC-a dostavljene su Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirane postupke za humane lijekove (CMDh), koja je usvojila konačno mišljenje.

S obzirom da je mišljenje CMDh-a usvojeno većinom glasova, isto je dostavljeno Europskoj komisiji, koja ga je potvrdila i usvojila kao pravno obvezujuću odluku na razini EU-a 20. veljače 2014.

Obratite se našim djelatnicima za medije

Monika Benstetter ili Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu