

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

CMDh je razmotrio niže navedenu preporuku PRAC-a od 7. studenog 2013. u vezi s tvarima povezanim s nikotinskom kiselinom (acipimoksom) indiciranim za liječenje poremećaja lipida.

Preporuka PRAC-a

Dana 19. prosinca 2012. Europska agencija za lijekove upoznata je s preliminarnim rezultatima velikog randomiziranog kliničkog ispitivanja (Ispitivanje preventivne zaštite srca 2 - Liječenje HDL-a s ciljem smanjivanja broja incidencija srčanih događaja – HPS2-THRIVE) osmišljenog kako bi se ocijenila inkrementalna korist odgođenog otpuštanja nikotinske kiseline (ERN)/laropipranta (LRPT) u odnosu na placebo u više od 25 673 visokorizičnih bolesnika. Preliminarni rezultati ispitivanja HPS2-THRIVE pokazali su da ispitivanje nije udovoljilo svojoj preliminarnoj završnoj točki (smanjenju rizika od velikih vaskularnih događaja poput infarkta miokarda i moždanog udara) kao i statistički značajno povećanje incidencije nesmrtonosnih, no ozbiljnih nuspojava u grupe koja je uzimala nikotinsku kiselinu/laropiprant u usporedbi s grupom koja je uzimala placebo. Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) pregledalo je sve dostupne podatke s ciljem ocjene prethodno navedenih sigurnosnih pitanja i njihovog učinka na omjer koristi i rizika za kombinirane lijekove Tredaptive, Trevaclyn i Pelzont koji su središnje odobreni. Kao rezultat ovog pregleda, PRAC je preporučio privremeno oduzimanje odobrenja za stavljanje u promet za ove lijekove. Nakon zaključivanja ovih postupaka, PRAC je bio mišljenja da zabrinutost u vezi s kombiniranim lijekovima može također biti od značaja za monokomponentne lijekove, te je stoga danska Agencija za zdravstvo i lijekove započela pregled u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ s ciljem ocjenjivanja učinka podataka ispitivanja HPS2-THRIVE na omjer koristi i rizika ovih lijekova i davanja preporuke o tome treba li se odobrenje za stavljanje u promet ovih lijekova zadržati, izmijeniti, privremeno oduzeti ili oduzeti, te treba li zabraniti isporuku lijekova. Nakon pregleda popisa lijekova koji sadrže nikotinsku kiselinu ili povezane tvari za EU, PRAC je uočio da je acipimoks jedina tvar koja je u velikoj dozi indicirana za poremećaje lipida u EU-u te je stoga predmet postupka ograničen na lijekove koji sadrže acipimoks.

PRAC je zaključio da su podaci o kliničkom razvoju acipimoksa vrlo skromni, te je uočio da nisu provedena ispitivanja o kliničkom ishodu. Bez obzira na navedeno, PRAC je zaključio da je utvrđena djelotvornost acipimoksa u snižavanju lipida u krvi u bolesnika s određenim oblicima hiperlipoproteinemije. Na temelju dostupnih podataka, smatralo se da je acipimoksom djelotvoran u snižavanju razina triglicerida u bolesnika koji boluju od hipertrigliceridemije (hiperlipoproteinemija tip IV prema Fredrickson klasifikaciji), te je značajno superiorniji u odnosu na placebo u bolesnika koji boluju od hiperkolesterolemije i hipertrigliceridemije (hiperlipoproteinemija tip IIb prema Fredrickson klasifikaciji). Uočeno je da je acipimoks bio posebno djelotvoran u bolesnika koji nisu podnosili statin ili onih koji samo s terapijom statinom nisu postigli ciljne vrijednosti triglicerida, te su se stoga može koristiti kao alternativna ili dodatna terapija za snižavanje razina triglicerida u ovih bolesnika. PRAC je također suglasan da se acipimoks ne smije indicirati za povišenje razine HDL-C ili za kardiovaskularnu prevenciju što je u skladu s najnovijim podacima koji bacaju sumnju na povezanost između povišenih razina HDL-C i smanjivanja rizika od kardiovaskularnih bolesti. To je prikazano i u informacijama o lijeku kako bi se omogućila primjerena informiranost zdravstvenih djelatnika i bolesnika.

Podaci o sigurnoj primjeni dostupni za acipimoksom, uključujući podatke o nikotinskoj kiselini koji su prikupljeni tijekom ispitivanja HPS2-THRIVE, dokazuju da je sigurnosni profil acipimoksa dobro okarakteriziran. Većina identificiranih nuspojava već je navedena u informacijama o lijeku za

acipimoks te PRAC smatra da dostupni podaci nisu identificirali nove sigurnosne informacije koje utječu na omjer koristi i rizika acipimoksa, uz iznimku mogućeg rizika od mišićne toksičnosti, koji je spomenut dodavanjem upozorenja u informacije o lijeku.

PRAC je također uzeo u obzir mišljenja europskih stručnjaka koji su konzultirani u ad-hoc stručnoj skupini, prema kojima acipimoks ima ulogu terapije koja snižava lipide u dobro definiranom okruženju i indikacijama, poput liječenja ozbiljne hipertrigliceridemije, no samo kao sredstvo druge ili treće linije terapije. PRAC je također napomenuo da sukladno mišljenju stručnjaka, trenutno dostupni podaci nisu imali značajnog utjecaja na sigurnosni profil acipimoksa.

Nakon pregleda svih dostupnih podataka, uključujući i ispitivanja i publikacije o acipimoksu kao i podataka u vezi s tvari nikotinskom kiselinom, uključujući i ispitivanja AIM-HIGH i HPS2-THRIVE, PRAC je zaključio da je dokazana djelotvornost acipimoksa u liječenju određenih dobro definiranih poremećaja lipida, te da acipimoks stoga ostaje alternativa za liječenje u upravljanju poremećajima lipida za koje su karakteristične povišene razine triglicerida u plazmi (hiperlipoproteinemija tip IV prema Fredrickson klasifikaciji) ili povišene razine triglicerida i kolesterola u plazmi (hiperlipoproteinemija tip IIb prema Fredrickson klasifikaciji). No, uzimajući u obzir dostupne podatke kao i aktualnu primjenu lijekova, te na temelju savjeta stručnjaka, mišljenje je PRAC-a da se acipimoks treba koristiti samo za snižavanje razina triglicerida u bolesnika koji ne podnose statin ili fibrate ili koji nisu postigli ciljne razine triglicerida samo s terapijom statina ili fibrata, te se stoga treba primjenjivati kao alternativna ili dodatna terapija za snižavanje razina triglicerida u ovih bolesnika. Stoga je PRAC revidirao indikaciju prema tome.

Cjelokupan zaključak

PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže acipimoks ostaje povoljan u normalnim uvjetima primjene, podložno usuglašenim izmjenama u informacijama o lijeku.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da

- je PRAC razmotrio postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ koji je proizašao iz podataka u području farmakovigilancije za nikotinsku kiselinu i povezane tvari, a koji je pokrenula Danska, te je odlučio ograničiti područje postupka na lijekove koji sadrže acipimoks, jedinu tvar povezanu s velikom dozom nikotinske kiseline koja je indicirana za poremećaje lipida i odobrena za primjenu u EU-u;
- je PRAC pregledao sve dostupne podatke, uključujući i ispitivanja i publikacije o acipimoksu, odgovore nositelja odobrenja kao i relevantne podatke o nikotinskoj kiselini, uključujući i ispitivanja AIM-HIGH i HPS2-THRIVE;
- je PRAC zaključio da je acipimoks djelotvoran u snižavanju razina triglicerida u bolesnika s hipertrigliceridemijom (hiperlipoproteinemija tip IV prema Fredrickson klasifikaciji) i s hiperkolesterolemijom i hipertrigliceridemijom (hiperlipoproteinemija tip IIb prema Fredrickson klasifikaciji) no samo, na temelju dostupnih dokaza uključujući aktualna medicinska saznanja o primjeni acipimoksa, kao lijek druge ili treće linije terapije u bolesnika koji nisu primjereno odgovorili na druga liječenja poput liječenja statinom ili fibratom;
- je PRAC zaključio da je dostupnim podacima o sigurnoj primjeni identificiran potencijalan rizik od mišićne toksičnosti, za što je dodano upozorenje u informacije o lijeku.

Slijedom navedenog PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže acipimoks, a koji su identificirani u Dodatku I, ostaje povoljan, podložno usuglašenim izmjenama informacija o lijeku. Nakon razmatranja ovog pitanja, PRAC je stoga preporučio izmjenu odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže acipimoks.

Nakon razmatranja preporuke PRAC-a u skladu s člankom 107.k Direktive 2001/83/EZ od 7. studenoga 2013., CMDh je donio svoje mišljenje o izmjeni uvjeta odobrenja za stavljanje u promet acipimoksa, čiji su važni dijelovi sažetka opisa svojstava lijekova i uputa o lijeku navedeni u Dodatku III.