



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 febbraio 2014
EMA/108603/2014

Acipimox deve essere utilizzato solo come trattamento aggiuntivo o alternativo per ridurre i livelli di trigliceridi elevati

Il CMDh approva la raccomandazione del PRAC

In data 18 dicembre 2013 il Gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMDh)¹ ha confermato a maggioranza la necessità di modificare le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti acipimox, per assicurare che essi siano usati in tutta l'Unione europea solo come trattamento aggiuntivo o alternativo nell'iperlipoproteinemica di tipo IIb e di tipo IV. Si tratta di condizioni cliniche che comportano ipertrigliceridemia (livelli elevati di trigliceridi, un tipo di grassi, nel sangue), con o senza aumento del colesterolo. I medicinali contenenti acipimox devono essere usati quando i cambiamenti dello stile di vita, tra cui dieta ed esercizio fisico, e il trattamento con altri medicinali non sono sufficienti.

Queste raccomandazioni sono state inizialmente espresse dal Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia europea per i medicinali, in occasione della riunione del 5-8 novembre 2013. Il motivo originario del riesame di acipimox è stato uno studio su grande scala (HPS2-THRIVE), che ha analizzato l'effetto a lungo termine dell'associazione di acido nicotinico (una sostanza correlata ad acipimox) e un altro medicinale, laropirant, nel trattamento delle dislipidemie. Lo studio ha dimostrato che l'aggiunta di questa associazione al trattamento con statine (un'altra classe di medicinali utilizzati per il trattamento delle dislipidemie) non ha prodotto benefici aggiuntivi nella riduzione del rischio di eventi vascolari maggiori, quali infarto del miocardio e ictus, ma ha comportato una frequenza più elevata di effetti indesiderati non fatali, ma gravi. Di conseguenza, l'Agenzia europea per i medicinali ha raccomandato la sospensione dei medicinali contenenti l'associazione di acido nicotinico e laropirant in tutta l'UE². Dal momento che acipimox era correlato all'acido nicotinico e commercializzato per le dislipidemie nell'UE, è stato riesaminato anche il suo rapporto rischi/benefici.

Dopo l'analisi dei dati disponibili su acipimox, incluse le evidenze derivate dalla letteratura, dalle segnalazioni spontanee di effetti avversi e dalla consulenza di un gruppo di esperti nel trattamento delle dislipidemie, così come dei dati derivati dallo studio HPS2-THRIVE, il PRAC ha concluso che acipimox continua a essere di utilità come trattamento aggiuntivo o alternativo per la riduzione dei trigliceridi nelle forme di iperlipoproteinemica caratterizzate da livelli di trigliceridi elevati (con o senza aumento del

¹ Il CMDh, un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, è responsabile di garantire standard di sicurezza armonizzati in tutta l'UE per i medicinali autorizzati tramite procedure nazionali.

² Per maggiori informazioni, consultare il sito web dell'Agenzia: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Referrals/Tredaptive_Pelzont_and_Trevaclyn.



colesterolo), nei pazienti in cui i cambiamenti dello stile di vita e l'uso di altri medicinali, come fibrati e statine, non sono sufficienti. Non è stato possibile applicare direttamente ad acipimox i risultati di HPS2-THRIVE, poiché tale studio ha analizzato l'effetto dell'associazione con laropirant, i cui effetti non sono stati stabiliti, e sono state individuate anche possibili differenze tra acido nicotinico e acipimox. Tuttavia, i risultati dello studio HPS2-THRIVE sono stati utilizzati per ampliare le avvertenze nelle informazioni sul prodotto per acipimox, riguardo a un possibile aumento del rischio di danno muscolare doloroso quando acipimox viene utilizzato insieme a una statina.

Il CMDh ha approvato le raccomandazioni del PRAC a maggioranza, nella riunione del 16-18 dicembre, e la sua posizione è stata trasmessa alla Commissione europea, che l'ha avallata e in data 20 febbraio 2014 ha emesso una decisione giuridicamente vincolante in tutta l'UE.

Informazioni per i pazienti

- Acipimox è un medicinale utilizzato per il trattamento dei disturbi legati a livelli elevati di grassi nel sangue. I suoi impieghi e la sua sicurezza sono stati sottoposti a riesame perché uno studio ha dimostrato che un medicinale correlato, l'acido nicotinico, ha aumentato gli effetti indesiderati e non ha fornito un beneficio aggiuntivo quando è stato assunto insieme ad altri trattamenti per questi disturbi.
- Il riesame ha dimostrato che acipimox può essere utile come trattamento aggiuntivo o alternativo per ridurre i trigliceridi (un particolare tipo di grassi) nel sangue dei pazienti che presentano livelli elevati di tali grassi (con o senza colesterolo elevato), che non possono essere trattati con la dieta, l'esercizio fisico o altri medicinali.
- La maggior parte dei pazienti che assumono acipimox utilizza già il farmaco in questo modo, ma le informazioni sul prodotto vengono aggiornate per chiarire l'uso raccomandato.
- Per i pazienti che stanno assumendo acipimox, il trattamento dovrà essere rivalutato dal medico in occasione del prossimo appuntamento programmato.
- Per qualsiasi domanda, i pazienti devono consultare il medico o il farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

- Acipimox è indicato per il trattamento dell'ipertrigliceridemia con o senza ipercolesterolemia (iperlipoproteinemia di tipo IIb o IV secondo Fredrickson).
- Sulla base dei dati disponibili, le indicazioni per acipimox devono essere limitate al trattamento aggiuntivo o alternativo in pazienti che non hanno risposto adeguatamente ad altre terapie, ad esempio quelle con statine o fibrati. Per i pazienti che stanno assumendo acipimox, il trattamento dovrà essere rivalutato in occasione del prossimo appuntamento programmato.
- Il ruolo principale di acipimox è prevenire le complicanze non cardiovascolari dell'ipertrigliceridemia e acipimox non deve essere utilizzato per la prevenzione di malattie cardiovascolari in assenza di dati convincenti di LDL-C o di esito (*outcome*).
- Anche se il riesame dei medicinali contenenti acipimox è scaturito originariamente dai timori derivanti dallo studio HPS2-THRIVE, l'associazione acido nicotinico a rilascio prolungato/laropirant utilizzata in tale studio non può essere considerata uguale ad acipimox in monoterapia e i timori non possono essere quindi estrapolati ad acipimox, in particolare a causa del possibile effetto di confondimento di laropirant.

- Tuttavia, sulla base dei risultati dello studio HPS2-THRIVE e della similarità chimica tra acipimox e acido nicotinico, i medici prescriventi devono essere consapevoli del potenziale aumento del rischio di miopatia quando acipimox è utilizzato in associazione con una statina.

Il riesame di acipimox si basava sui limitati dati di efficacia e sicurezza relativi ad acipimox, così come sui dati derivati dalla letteratura scientifica relativi all'acido nicotinico, un composto strutturalmente correlato. Inoltre, il PRAC ha consultato un gruppo ad hoc di esperti europei nell'uso di acipimox.

- Sulla base dei dati disponibili, il PRAC ha rilevato una serie di differenze cliniche tra acipimox e acido nicotinico, laddove acipimox ha una più lunga durata d'azione e gli studi preclinici dimostrano che acipimox è costantemente meno potente dell'acido nicotinico come agonista del recettore HCA2.
- Acipimox è stato considerato efficace nella riduzione dei livelli di trigliceridi nei pazienti con ipertrigliceridemia (iperlipoproteinemia di tipo IV secondo Fredrickson) e significativamente superiore al placebo nei pazienti con ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia (iperlipoproteinemia di tipo IIb secondo Fredrickson). È stato notato che acipimox è di particolare utilità nei pazienti che non tollerano le statine o i fibrati, o che non raggiungono gli obiettivi fissati per i trigliceridi con la sola terapia con statine o fibrati e potrebbe, quindi, essere utilizzato come trattamento alternativo o aggiuntivo per ridurre i livelli di trigliceridi in questi pazienti.
- In seguito al riesame dei dati di sicurezza disponibili, compresi i dati sull'acido nicotinico ottenuti dallo studio HPS2-THRIVE, il PRAC ha ritenuto ben caratterizzato il profilo di sicurezza di acipimox. Vampate, rash ed effetti gastrointestinali (nausea, dispepsia, diarrea e dolore all'addome superiore) sono gli effetti indesiderati segnalati con maggiore frequenza per acipimox e sono elencati nelle informazioni sul prodotto per questo medicinale, unitamente a prurito, eritema, orticaria e angioedema. Il PRAC ha ritenuto che i dati disponibili non identificassero nuove informazioni sulla sicurezza con impatto sul rapporto rischi/benefici di acipimox, fatta eccezione per un potenziale rischio di tossicità muscolare associato all'uso concomitante di acipimox con statine, che è stato affrontato con l'aggiunta di un'avvertenza nelle informazioni sul prodotto.

Il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti acipimox rimane favorevole nelle normali condizioni di impiego, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto. Ciò è stato approvato dal CMDh.

Informazioni aggiuntive sul medicinale

Acipimox è una sostanza strettamente correlata all'acido nicotinico, disponibile dal 1984 come Olbetam e con altre denominazioni commerciali per il trattamento delle dislipidemie. Nell'UE i medicinali contenenti acipimox sono attualmente commercializzati in Austria, Belgio, Danimarca, Ungheria, Italia, Lussemburgo, Paesi Bassi e Regno Unito.

I medicinali contenenti acido nicotinico o sostanze correlate sono autorizzati nell'UE tramite procedure nazionali a partire dalla metà degli anni '50. L'acido nicotinico è una sostanza naturale utilizzata a basse dosi come vitamina (nota come niacina o vitamina B3). A dosi più elevate, riduce i livelli di grassi nel sangue. L'acido nicotinico è stato autorizzato anche in associazione con laropirant, che non ha effetto sul colesterolo ma riduce le vampate, un noto effetto indesiderato dell'acido nicotinico.

Informazioni aggiuntive sulla procedura

Il riesame dell'acido nicotinico e delle sostanze correlate acipimox e xantinolo nicotinato è stato avviato il 27 febbraio 2013 su richiesta dell'autorità danese per la salute e i medicinali, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE. Nel luglio 2013 è stato accertato che l'acido nicotinico e la sostanza correlata xantinolo nicotinato non sono attualmente in commercio nell'UE per il trattamento delle dislipidemie (xantinolo nicotinato è autorizzato in alcuni paesi dell'UE per uso orale come vasodilatatore, un medicinale che dilata i vasi sanguigni, utilizzato per il trattamento dei problemi circolatori) e il riesame è stato pertanto limitato al solo acipimox.

Un riesame di questi dati è stato condotto in prima istanza dal Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC). Le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al Gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMDh), che ha adottato una decisione definitiva.

Poiché la decisione del CMDh è stata adottata a maggioranza dei voti, è stata trasmessa alla Commissione europea, che l'ha approvata e, in data 20 dicembre 2014, ha emesso una decisione giuridicamente vincolante in tutta l'UE.

Per contattare i nostri addetti stampa

Monika Benstetter o Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu