

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u r-raġunijiet għas-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ipprezentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Medicini

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' nicotinic acid /laropiprant

Nicotinic acid/laropiprant (awtorizzat fl-UE bħala Tredaptive, Trevaclyn u Pelzont) huwa indikat għall-kura ta' dislipidemija, b'mod partikolari f'pazjenti adulti b'dislipidemija mħallta kkombinata u f'pazjenti adulti b'iperkolesterolemija primarja f'kombinazzjoni ma' inibituri HMG-CoA reductase (statins), meta l-effett tat-tbaxxija tal-livelli ta' kolesterol ta' monoterapija ta' inibitur HMG-CoA reductase ma tkunx adegwata. Jista' jintuża bħala monoterapija biss f'pazjenti li fihom, HMG-CoA reductase inhibitors huma meqjusin mhux xierqa jew mhux ittollerati. Il-prodott huwa awtorizzat bħala pilloli b'rilaxx modifikat li fihom 1000mg ta' nicotinic acid u 20mg ta' laropiprant.

Bħala parti mill-attivitajiet ta' farmakoviġilanza inklużi fil-pjan ta' ġestjoni tar-riskji adottat, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) qabel li jirrapporta dwar studju kliniku b'mod każwali (HPS2-THRIVE¹ imfassal sabiex jivvaluta l-benefiċċju inkrimentali ta' nicotinic acid/laropiprant meta mqabbel ma' placebo bħala zieda (add-on) ma' simvastatin 40mg, bi jew mingħajr ezemibic. L-istudju HPS2-THRIVE twettaq mill-Clinical Trial Service Unit fl-Università ta' Oxford u ġie ffinanzjat mill-MAH. Riżultati preliminari ta' dan l-istudju saru disponibbli u ġew sottomessi mill-MAH għal reviżjoni fit-tmiem ta' Diċembru 2012. L-evidenza disponibbli pprovduta mill-MAH bil-miktub u ssejgazzjoni orali ġiet riveduta mill-Kumitat ta' Valutazzjoni tar-Riskji ta' Farmakoviġilanza (PRAC).

Dejta disponibbli preċedentament dwar laropiprant/nicotinic acid inkludiet disa' studji fejn total ta' 5,782 pazjenti ġew esposti għall-medicina. L-istudji ma kinux infassla sabiex jevalwaw effetti kardijaċi iżda ġie nnotat li disturbu kardijaċi serji seħħew aktar ta' spiss fil-grupp ta' nicotinic acid/laropiprant meta mqabbel ma' placebo. Riskji identifikati ġew riflessi f'informazzjoni tal-prodott u l-pjan ta' ġestjoni tar-riskji u inkludew mijopatija, intolleranza għall-glukożju u funzjoni tal-fwied mhux normali. Informazzjoni importanti nieqsa, bħall-effetti ta' espożizzjoni fit-tul, fsada u avvenimenti kardjovaskulari trombotiċi kienet mistennija li tiġi ċċarata permezz ta' farmakoviġilanza ta' rutina u permezz ta' monitoraġġ ta' pazjenti fi provi kliniċi, b'mod partikolari l-istudju HPS2-THRIVE.

L-istudju HPS2-THRIVE kien prova b'mod każwali kbira ħafna, li fiha kien hemm registrati 25,673 pazjent li tqiesu li huma f'riskju għoli ta' avvenimenti kardjovaskulari. Tul is-segwitu medjan ta' 3.9 snin, il-kura b'nicotinic acid/laropiprant meta mqabbla ma' placebo ma laħqitx il-punt ta' tmiem primarju tagħha. Għaldaqstant, il-PRAC qies li r-riżultati wrew li nicotinic acid/laropiprant ma kellu ebda effikaċja addizzjonali f'termini tar-riżultat kardjovaskulari bħala kura ta' zieda ma' statini.

Fir-rigward tar-riskji osservati, kien hemm ukoll sinjali tas-sigurtà mhux favorevoli ġodda b'saħħithom. Kien hemm zieda statistikament sinifikanti fl-inċidenza ta' avvenimenti avversi serji mhux fatali fil-grupp ta' nicotinic acid/laropiprant (medicina tal-istudju) meta mqabbel mal-grupp tal-placebo. Din iż-żieda ġiet xprunata mid-differenzi osservati mis-sistema ta' klassifika tal-organi, demm u sistema limfatika, gastro-intestinali, infezzjonijiet, metabolizmu, muskuloskeletal, respiratorji u ġilda, li kollha iffavorixxew il-placebo. Abbażi tal-profil tas-sigurtà magħruf tal-prodott, xi avvenimenti avversi kienu mistennija, bħal żidiet fit-transaminażi, mijopatija, xi avvenimenti tal-ġilda u gastrointestinali u tolleranza indebolita għall-glukożju. Madankollu, l-inċidenza oġġla mhux mistennija ġdida ta' fsada u ta' infezzjonijiet fil-grupp tal-medicina tal-istudju meta mqabbel mal-grupp tal-placebo kienet ta' thassib. Ir-riskju ta' disturbu tad-demm u tas-sistema limfatika kien ikbar fil-grupp tal-medicina tal-istudju meta mqabbel mal-grupp tal-placebo.

Għalkemm il-popolazzjoni studjata f'HPS2-THRIVE ma ntgħazlitx abbażi ta' livelli għoljin ta' kolesterol LDL, ir-riżultati tas-sigurtà osservati fil-25,673 pazjent ġew ikkunsidrati bħala ta' rilevanza għall-indikazzjoni approvata attwalment minħabba li ma hemm ebda evidenza li tissuġġerixxi li pazjenti li fil-

¹ HPS2-THRIVE: Il-Protezzjoni tal-Qalb Studju 2 – Il-Kura ta' HDL (lipoprotein b'densità għolja) għat-Tnaqqis tal-Inċidenza ta' Avvenimenti Vaskulari.

preżent huma indikati għall-kura b'nicotinic acid/laropiprant ikunu protetti kontra avvenimenti avversi osservati fl-istudju HPS2-THRIVE. Barra minn hekk, in-nuqqas tal-istudju HPS2-THRIVE li jissodisfa l-punti ta' tmiem tal-effikaċja primarja qajjem thassib serju fir-rigward tal-effikaċja ta' nicotinic acid/laropiprant fil-popolazzjoni ta' pazjenti indikata, minhabba li hija mistennija overlap bejn din il-popolazzjoni u dik tal-istudju.

Il-PRAC ikkonkluda li dejta mill-istudju HPS2-THRIVE ikkonfermat il-profil ta' sigurtà li kien magħruf preċedement ta' nicotinic acid/laropiprant u barra minn hekk wera wkoll thassib serju għas-sigurtà. Meta wiehded iqis in-nuqqas ta' effikaċja klinikament rilevanti u l-profil tas-sigurtà negattiv (inkluż it-thassib għas-sigurtà serju li għadu kif ġie identifikat) assoċjat mal-użu ta' nicotinic acid/laropiprant, il-PRAC qies li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju qaleb lejn bilanċ negattiv. Barra minn hekk, la ġiet identifikata u lanqas proposta ebda miżura ta' minimizzazzjoni tar-riskji mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq sabiex jiġi minimizzat it-thassib għas-sigurtà li għadu kif ġie identifikat.

Il-PRAC ħareġ rakkomandazzjoni lis-CHMP fl-10 ta' Jannar 2013.

Konkluzjoni ġenerali

Wara li kkunsidra dan kollu ta' hawn fuq, is-CHMP iqis li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju għal nicotinic acid/laropiprant mhuwiex wiehded favorevoli fl-indikazzjoni approvata u jirakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti li fihom laropiprant/nicotinic acid.

Biex titneħħa s-sospensjoni, l-MAH jehtieg li jipprova dejta konvincenti sabiex tiġi identifikata popolazzjoni ta' pazjenti li fiha tista' tintwera l-effikaċja ta' nicotinic acid/laropiprant, u li fiha, il-benefiċċju jkun b'mod ċar akbar mir-riskji, filwaqt li jitqiesu l-riskji godda identifikati mill-istudju HPS2-THRIVE.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi,

- Is-CHMP ikkunsidra n-notifikazzjoni skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 għal nicotinic acid/laropiprant (approvati fl-UE bħala Tredaptive, Trevaclyn u Pelzont) mibdija mill-Kummissjoni Ewropea,
- Is-CHMP qies it-totalità tad-dejta disponibbli għal laropiprant/nicotinic acid, inkluż id-dejta preliminari emergenti mill-istudju ta' HPS2-THRIVE, li ma kienx disponibbli fil-ħin tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq originali, ir-risposti tal-MAH, il-valutazzjoni tal-PRAC u d-diskussjonijiet f'ħin is-CHMP,
- Is-CHMP qies li n-nuqqas tal-istudju HPS2-THRIVE li jissodisfa l-punti ta' tmiem tal-effikaċja primarja qajjem thassib serju fir-rigward tal-effikaċja ta' laropiprant/nicotinic acid,
- Is-CHMP ikkonkluda li zieda statistikament sinifikanti fl-inċidenza ta' avvenimenti avversi serji li ġiet osservata fil-grupp ta' nicotinic acid/laropiprant meta mqabbel mal-grupp tal-placebo tal-istudju HPS2-THRIVE tqajjem thassib serju,
- Is-CHMP innota li ebda miżura ta' minimizzazzjoni tar-riskji addizzjonali ma tista' tiġi rakkomandata f'dan il-punt ta' żmien,
- Għaldaqstant, is-CHMP qies li popolazzjoni ta' pazjenti li fiha nicotinic acid/laropiprant kellu benefiċċju-riskju favorevoli ċar ma tistax tiġi identifikata abbażi tad-dejta attwali.

Ghaldaqstant, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' nicotinic acid/laropirant huwa affettwat b'mod avvers mir-riżultati tal-istudju HPS2-THRIVE u mhuwiex aktar meqjus b'hala wieħed favorevoli.

B'segwitu tad-dispożizzjonijiet skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, is-CHMP jirrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal nicotinic acid/laropirant (ara Anness A).

Biex titneħħa s-sospensjoni, l-MAH jeħtieġ li jipprovdi dejta konvinċenti sabiex tiġi identifikata popolazzjoni ta' pazjenti li fiha tista' tintwera l-effikaċja ta' nicotinic acid/laropirant, u li fiha, il-benefiċċju jkun b'mod ċar akbar mir-riskji, filwaqt li jitqiesu r-riskji għodda identifikati mill-istudju HPS2-THRIVE (ara Anness II).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Anness II

Kundizzjonijiet għat-tnehhija tas-sospensjoni

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Kundizzjonijiet għat-tneħħija tas-sospensjoni

Sabiex is-sospensjoni titneħħa, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal nicotinic acid/laropiprant għandu jipprovdi dan li ġej:

Dejta konvinċenti sabiex tiġi identifikata popolazzjoni ta' pazjenti li fiha tista' tintwera l-effikaċja ta' nicotinic acid/laropiprant, u li fiha, il-benefiċċju jkun b'mod ċar akbar mir-riskji, filwaqt li jitqiesu r-riskji ġodda identifikati mill-istudju HPS2-THRIVE.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati