



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 februari 2014
EMA/108603/2014

Acipimox mag alleen worden gebruikt als aanvullende of alternatieve behandeling voor het verlagen van hoge triglyceridenconcentraties

CMD(h) stemt in met de aanbeveling van het PRAC

Op 18 december 2013 heeft de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures – geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CMD(h))¹ met meerderheid van stemmen bevestigd dat de vergunningen voor het in de handel brengen van acipimox bevattende geneesmiddelen moeten worden gewijzigd om ervoor te zorgen dat deze middelen in de hele Europese Unie alleen als aanvullende of alternatieve behandeling bij hyperlipoproteïnemie type IIb en type IV worden gebruikt. Dit zijn aandoeningen waarbij sprake is van hypertriglyceridemie (hoge concentraties triglyceriden, een type vet, in het bloed) met of zonder een verhoogde cholesterolwaarde. Acipimox bevattende geneesmiddelen moeten worden gebruikt wanneer veranderingen in leefgewoonten, zoals een dieet en lichaamsbeweging, en behandeling met andere geneesmiddelen niet voldoende zijn.

Deze aanbevelingen werden oorspronkelijk gedaan door het Risicobeeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau tijdens zijn vergadering van 5-8 november 2013. De oorspronkelijke reden voor de beoordeling van acipimox was HPS2-THRIVE, een groot onderzoek waarin werd gekeken naar het langetermijneffect van de combinatie van nicotinezuur (een stof die verwant is aan acipimox) en een ander geneesmiddel, laropirant, bij de behandeling van lipidenstoornissen. Uit het onderzoek bleek dat toevoeging van deze combinatie aan behandeling met statines (een andere klasse van geneesmiddelen voor de behandeling van lipidenstoornissen) niet leidde tot aanvullende voordelen wat betreft verlaging van het risico op grote vasculaire problemen zoals een hartaanval en beroerte, maar wel resulteerde in een hogere frequentie van niet-fatale maar ernstige bijwerkingen. Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft daarom de aanbeveling gedaan geneesmiddelen die de combinatie van nicotinezuur en laropirant bevatten in de hele EU te schorsen.² Omdat acipimox verwant is aan nicotinezuur en in de EU in de handel werd gebracht voor lipidenstoornissen, werd vervolgens de baten-risicoverhouding van dit middel ook bestudeerd.

Na de beschikbare gegevens over acipimox te hebben bekeken, waaronder aanwijzingen uit de literatuur, spontane meldingen van bijwerkingen en advies van een groep van deskundigen op het

¹ De CMD(h), een orgaan dat de lidstaten van de EU vertegenwoordigt, is verantwoordelijk voor het waarborgen van geharmoniseerde veiligheidsnormen voor geneesmiddelen die in de EU zijn toegelaten via nationale procedures.

² Meer informatie is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: ema.europa.eu/Find/medicine/Human_medicines/Referrals/Tredaptive_Pelzont_and_Trevaclyn.



gebied van de behandeling van lipidenstoornissen, alsook gegevens afkomstig van HPS2-THRIVE, concludeerde het PRAC dat acipimox een rol blijft spelen als aanvullende of alternatieve behandeling voor het verlagen van triglyceriden bij de vormen van hyperlipoproteïnemie waarbij sprake is van hoge triglyceridenconcentraties (met of zonder een verhoogd cholesterolwaarde) bij patiënten bij wie verandering van leefgewoonten en gebruik van andere geneesmiddelen zoals fibraten en statines niet voldoende zijn. De resultaten van HPS2-THRIVE konden niet rechtstreeks op acipimox worden toegepast omdat het een onderzoek betrof naar het effect van de combinatie met laropirant, waarvan de effecten niet werden vastgesteld, en er bovendien tussen nicotinezuur en acipimox mogelijke verschillen werden gevonden. De bevindingen uit het HPS2-THRIVE-onderzoek werden echter gebruikt om de waarschuwingen in de productinformatie van acipimox uit te breiden met de informatie dat er een mogelijk verhoogd risico op pijnlijke spierschade bestaat bij gebruik van acipimox samen met een statine.

De CMD(h) heeft tijdens zijn bijeenkomst van 16-18 december 2013 met meerderheid van stemmen ingestemd met de aanbevelingen van het PRAC en zijn standpunt werd toegezonden aan de Europese Commissie, die het bekrachtigde en op 20 februari 2014 een in de hele EU geldig, juridisch bindend besluit nam.

Informatie voor patiënten

- Acipimox is een geneesmiddel voor de behandeling van stoornissen die verband houden met hoge concentraties vet in het bloed. Het gebruik en de veiligheid ervan zijn beoordeeld vanwege een onderzoek waaruit bleek dat een verwant geneesmiddel, nicotinezuur, de bijwerkingen verhoogde en geen aanvullend voordeel gaf wanneer het samen met andere behandelingen voor deze stoornissen werd gebruikt.
- Uit de beoordeling is gebleken dat acipimox nuttig kan zijn als aanvullende of alternatieve behandeling voor het verlagen van hoge concentraties triglyceriden (een bepaald type vet) in het bloed van patiënten met hoge concentraties van deze vetten (met of zonder een verhoogde cholesterolwaarde) die niet kunnen worden behandeld door middel van bijvoorbeeld een dieet, lichaamsbeweging of andere geneesmiddelen.
- De meeste patiënten die met acipimox worden behandeld, gebruiken het al op deze manier, maar de productinformatie wordt bijgewerkt om het aanbevolen gebruik te verduidelijken.
- De behandeling van patiënten die met acipimox worden behandeld, moet op de volgende geplande afspraak worden besproken.
- Patiënten die vragen hebben, dienen hun arts of apotheker te raadplegen.

Informatie voor professionele zorgverleners

- Acipimox is geïndiceerd voor de behandeling van hypertriglyceridemie met of zonder hypercholesterolemie (hyperlipoproteïnemie type IIb of type IV volgens Fredrickson).
- Op grond van de beschikbare gegevens moeten de indicaties voor acipimox worden beperkt tot alternatieve of adjuvante behandeling bij patiënten die niet adequaat hebben gereageerd op andere behandelingen zoals statine- of fibraatbehandeling. De behandeling van patiënten die acipimox krijgen, moet op de volgende geplande afspraak opnieuw worden beoordeeld.
- De belangrijkste functie van acipimox is de preventie van de niet-cardiovasculaire complicaties van hypertriglyceridemie en acipimox mag niet worden gebruikt voor de preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij het ontbreken van overtuigende LDL-C- of uitkomstgegevens.

- Hoewel de beoordeling van acipimox bevattende geneesmiddelen oorspronkelijk in gang werd gezet vanwege bedenkingen naar aanleiding van het HPS2-THRIVE-onderzoek, kan de in dat onderzoek gebruikte combinatie van nicotinezuur met verlengde afgifte en laropirant niet als dezelfde worden beschouwd als het uit een enkel bestanddeel bestaande acipimox en kunnen de bedenkingen daarom niet worden geëxtrapoleerd naar acipimox, met name vanwege het mogelijke interfererende effect van laropirant.
- Op grond van de resultaten van HPS2-THRIVE en de chemische gelijkenis tussen acipimox en nicotinezuur, moeten voorschrijvers echter op de hoogte zijn van het mogelijke verhoogde risico op myopathie bij gebruik van acipimox in combinatie met een statine.

De beoordeling van acipimox was gebaseerd op de beperkte beschikbare werkzaamheids- en veiligheidsgegevens over acipimox alsmede gegevens uit de wetenschappelijke literatuur met betrekking tot de qua structuur verwante verbinding nicotinezuur. Daarnaast raadpleegde het PRAC een ad-hocgroep van Europese deskundigen over het gebruik van acipimox.

- Op grond van de beschikbare gegevens merkte het PRAC een aantal klinische verschillen tussen acipimox en nicotinezuur op: acipimox heeft een langere werkingsduur en uit niet-klinische onderzoeken bleek dat acipimox consistent minder krachtig is dan nicotinezuur als agonist van de HCA2-receptor.
- Acipimox werd beschouwd als werkzaam wat betreft het verlagen van triglyceridenconcentraties bij patiënten met hypertriglyceridemie (hyperlipoproteïnemie type IV volgens Fredrickson) en significant superieur aan placebo bij patiënten met hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie (hyperlipoproteïnemie type IIb volgens Fredrickson). Er werd geconstateerd dat acipimox met name bruikbaar was bij patiënten die geen statines of fibraten verdragen of met uitsluitend statine- of fibraattherapie de triglyceridendoelen niet bereiken, en dat acipimox daarom kan worden gebruikt als alternatieve of adjuvante behandeling om de triglyceridenconcentratie bij deze patiënten te verlagen.
- Na beoordeling van de beschikbare veiligheidsgegevens, met inbegrip van gegevens over nicotinezuur verkregen via HPS2-THRIVE, achtte het PRAC het veiligheidsprofiel van acipimox goed gekarakteriseerd. Blozen, huiduitslag en effecten op het maag-darmstelsel (misselijkheid, dyspepsie, diarree en pijn in de bovenbuik) zijn de meest gemelde bijwerkingen van acipimox en staan vermeld in de productinformatie van acipimox, samen met pruritus, erytheem, urticaria en angio-oedeem. Het PRAC was van oordeel dat de beschikbare gegevens geen nieuwe veiligheidsinformatie aan het licht hebben gebracht die van invloed is op de baten-risicoverhouding van acipimox, met uitzondering van een potentieel risico op spiertoxiciteit samenhangend met het gelijktijdige gebruik van acipimox en statines. Dit risico werd ondervangen door een waarschuwing aan de productinformatie toe te voegen.

Het PRAC concludeerde dat de baten-risicoverhouding van acipimox bevattende producten onder normale gebruiksomstandigheden gunstig blijft, mits de overeengekomen veranderingen in de productinformatie worden aangebracht. De CMD(h) stemde hiermee in.

Meer over het geneesmiddel

Acipimox is een stof die nauw verwant is aan nicotinezuur, dat al sinds 1984 verkrijgbaar is als Olbetam en andere handelsnamen voor de behandeling van lipidenstoornissen. In de EU worden

acipimox bevattende geneesmiddelen op dit moment in de handel gebracht in België, Denemarken, Hongarije, Italië, Luxemburg, Nederland, Oostenrijk en het Verenigd Koninkrijk.

Geneesmiddelen die nicotinezuur of verwante stoffen bevatten, zijn al sinds het midden van de jaren vijftig van de vorige eeuw via nationale procedures in de EU toegelaten. Nicotinezuur is een van nature voorkomende stof die in lage doses wordt gebruikt als een vitamine (bekend als niacine of vitamine B3). In hogere doses verlaagt het de vetconcentraties in het bloed. Nicotinezuur werd ook toegelaten in combinatie met laropiprant. Laropiprant heeft geen effect op de cholesterolwaarde maar vermindert blozen, een bekende bijwerking van nicotinezuur.

Meer over de procedure

De beoordeling van nicotinezuur en de eraan verwante stoffen acipimox en xantinolnicotinaat werd op 27 februari 2013 op verzoek van de Deense gezondheids- en geneesmiddelenautoriteit in gang gezet krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG. In juli 2013 werd vastgesteld dat nicotinezuur en de verwante stof xantinolnicotinaat op dat moment niet in de EU in de handel werden gebracht voor de behandeling van lipidenstoornissen (xantinolnicotinaat is wel in sommige EU-landen toegelaten voor oraal gebruik als vasodilator, een geneesmiddel dat de bloedvaten verwijdt en wordt gebruikt voor de behandeling van problemen met de bloedsomloop), en daarom werd de beoordeling alleen beperkt tot acipimox.

Deze gegevens werden eerst beoordeeld door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC). De aanbevelingen van het PRAC werden toegezonden aan de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures – geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CMD(h)), die een definitief standpunt bepaalde.

Nadat het standpunt van de CMD(h) met meerderheid van stemmen was vastgesteld, werd het toegezonden aan de Europese Commissie, die het bekrachtigde en op 20 februari 2014 een in de hele EU geldig, juridisch bindend besluit nam.

Neem contact op met onze persvoorlichters

Monika Benstetter of Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu