

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh

Koordinačná skupina CMDh vzala na vedomie ďalej uvedené odporúčanie Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi (PRAC) zo 7. novembra 2013 v súvislosti s látkami príbuznými kyseline nikotínovej (acipimox) indikovanými na liečbu porúch lipidov.

Odporúčanie Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi

Dňa 19. decembra 2012 bola Európska agentúra pre lieky informovaná o predbežných výsledkoch rozsiahlej randomizovanej klinickej štúdie (štúdia ochrany srdca 2 – liečba HDL na zníženie výskytu cievnych príhod - HPS2-THRIVE) určenej na posúdenie inkrementálneho prínosu kyseliny nikotínovej s predĺženým uvoľňovaním (ERN)/laropiprantu (LRPT) v porovnaní s placebom u viac ako 25 673 pacientov s vysokým rizikom. Predbežné výsledky štúdie HPS2-THRIVE preukázali, že v štúdii nebol splnený primárny parameter (zníženie rizika závažných cievnych príhod, ako je srdcový infarkt a mŕtvica) a tiež štatisticky významné zvýšenie výskytu nefatálnych, ale závažných nežiaducich udalostí v skupine užívajúcej kyselinu nikotínovú/laropiprant v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo. Výbor pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi uskutočnil prieskum všetkých dostupných údajov na posúdenie uvedených výhod týkajúcich sa bezpečnosti a ich vplyvu na pomer prínosu a rizika pre centrálne povolené kombinované lieky Tredaptive, Trevaclyn a Pelzont. Na základe tohto prieskumu výbor PRAC odporučil pozastaviť povolenia na uvedenie na trh pre tieto lieky. Po ukončení týchto postupov výbor PRAC dospel k názoru, že výhrady týkajúce sa kombinovaných liekov sa môžu týkať aj jednodrožkových liekov a orgán pre zdravie a lieky v Dánsku preto začal prieskum podľa článku 31 smernice 2001/83/ES na posúdenie vplyvu údajov štúdie HPS2-THRIVE na pomer prínosu a rizika pre tieto lieky a na vydanie odporúčania k tomu, či sa povolenia na uvedenie na trh pre tieto lieky majú zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť a či sa má zakázať dodávanie týchto liekov. Po preskúmaní zoznamu liekov obsahujúcich kyselinu nikotínovú alebo príbuzné látky dostupných v EÚ výbor PRAC poznamenal, že acipimox je jediná látka s vysokou dávkou indikovaná na poruchy lipidov, ktorá je v EÚ stále povolená a tento postup bol preto obmedzený na lieky obsahujúce acipimox.

Výbor PRAC usúdil, že údaje z klinického vývoja o acipimoxe sú veľmi obmedzené a poznamenal, že sa neuskutočnili žiadne klinické štúdie s výsledkom. Výbor PRAC však usúdil, že sa preukázala účinnosť acipimoxu pri znížení hladiny lipidov v krvi u pacientov s určitými formami hyperlipoproteinémie. Na základe dostupných údajov sa acipimox považoval za účinný pri znižovaní hladiny triglyceridov u pacientov s hypertriglyceridémiou (hyperlipoproteinémiou typu IV podľa Fredricksona) a podstatne účinnejší ako placebo u pacientov s hypercholesterolémiou a hypertriglyceridémiou (hyperlipoproteinémiou typu IIB podľa Fredricksona). Poznamenalo sa, že acipimox sa používa najmä u pacientov, ktorí buď neznášajú statín alebo nedosahujú triglyceridové ciele monoterapeutickou liečbou statínom, a preto sa nemôžu používať ako alternatívna alebo doplnujúca liečba na zníženie hladiny triglyceridov u týchto pacientov. Výbor PRAC tiež súhlasil s tým, že acipimox nemá byť indikovaný na zvýšenie HDL-C alebo na kardiovaskulárnu prevenciu v súlade s aktuálnymi údajmi vyvolávajúcimi pochybnosti o súvislosti medzi zvýšením hladiny HDL-C a znížením rizika kardiovaskulárneho ochorenia. To sa odzrkadlilo v informáciách o lieku, aby boli poskytovatelia zdravotnej starostlivosti a pacienti v dostatočnej miere informovaní.

Dostupné bezpečnostné údaje o acipimoxe vrátane údajov o kyseline nikotínovej získaných zo štúdie HPS2-THRIVE preukázali, že bezpečnostný profil acipimoxu je náležite opísaný. Väčšina identifikovaných nežiaducich udalostí je už uvedená v informáciách o lieku pre acipimox a výbor PRAC usúdil, že na základe dostupných údajov sa nezistili žiadne nové bezpečnostné informácie, ktoré by

ovplyvnili pomer prínosu a rizika pre acipimox, s výnimkou potenciálneho rizika svalovej toxicity, ktoré sa vyriešilo pridaním upozornenia v informáciách o lieku.

Výbor PRAC vzal tiež do úvahy názory európskych expertov v rámci konzultácie na ad-hoc stretnutí expertov, podľa ktorých acipimox predstavuje liečbu na zníženie hladiny lipidov v náležite definovaných podmienkach a indikáciách, ako je napríklad liečba závažnej hypertriglyceridémie, ale iba ako liek druhej alebo tretej línie. Výbor PRAC tiež poznamenal, že dostupné aktuálne údaje nemajú podľa expertov veľký vplyv na bezpečnostný profil acipimoxu.

Po preskúmaní všetkých dostupných údajov vrátane štúdií a publikácií o acipimoxe, ako aj údajov o látkach príbuzných kyseline nikotínovej vrátane štúdií AIM-HIGH a HPS2-THRIVE výbor PRAC usúdil, že účinnosť acipimoxu pri liečbe určitých náležite definovaných porúch lipidov sa preukázala a acipimox preto ostáva liečebnou alternatívou pri manažmente porúch lipidov charakterizovaných zvýšenou plazmatickou hladinou triglyceridov (hyperlipoproteinémia typu IV podľa Fredricksona) alebo triglyceridov aj cholesterolu (hyperlipoproteinémia typu IIb podľa Fredricksona). Vzhľadom na dostupné údaje, ako aj aktuálne používanie lieku a na základe odporúčania expertov však výbor PRAC dospel k názoru, že acipimox sa má používať iba na zníženie hladiny triglyceridov u pacientov, ktorí buď neznášajú statíny alebo fibráty alebo ktorí nedosahujú triglyceridové ciele monoterapeutickou liečbou statínom alebo fibrátmi, a preto sa má používať ako alternatívna alebo doplnujúca liečba na zníženie hladiny triglyceridov u týchto pacientov. Výbor PRAC preto zmenil túto indikáciu.

Celkový záver

Výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce acipimox je naďalej priaznivý za normálnych podmienok používania s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z údajov dohľadu nad liekmi o kyseline nikotínovej a príbuzných látkach, ktorý iniciovalo Dánsko, a rozhodol sa obmedziť postup na lieky obsahujúce acipimox, jedinou látku príbuznú kyseline nikotínovej vo vysokej dávke indikovanú na poruchy lipidov povolenú v EÚ,
- výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje vrátane štúdií a publikácií o acipimoxe, odpovede držiteľa povolenia na uvedenie na trh, ako aj príslušné údaje o kyseline nikotínovej vrátane štúdií AIM-HIGH a HPS2-THRIVE,
- výbor PRAC usúdil, že acipimox je účinný pri znížení hladiny triglyceridov u pacientov s hypertriglyceridémiou (hyperlipoproteinémiou typu IV podľa Fredricksona) a s hypercholesterolémiou a hypertriglyceridémiou (hyperlipoproteinémiou typu IIb podľa Fredricksona), ale na základe dostupných dôkazov vrátane aktuálnych lekárskech poznatkov o používaní acipimoxu len ako liek druhej alebo tretej línie u pacientov, ktorí primerane nereagovali na inú liečbu, napríklad na liečbu statínom alebo fibrátmi,
- výbor PRAC usúdil, že na základe dostupných bezpečnostných údajov sa identifikovalo potenciálne riziko svalovej toxicity, pre ktoré bolo v informáciách o lieku pridané upozornenie.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce acipimox uvedené v prílohe I ostáva priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku. Výbor PRAC na

základe zváženia tejto záležitosti preto odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce acipimox.

Koordinačná skupina CMDh vzala na vedomie odporúčanie výboru PRAC podľa článku 107k smernice 2001/83/ES zo 7. novembra 2013 a prijala stanovisko v súvislosti so zmenou povolení na uvedenie na trh pre acipimox, a príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomných informácií pre používateľa sú uvedené v prílohe III.