

Priloga II

Znanstveni zaključki in razlogi za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki in razlogi za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Skupina CMDh je preučila spodnje priporočilo odbora PRAC z dne 7. novembra 2013 glede učinkovin, sorodnih nikotinski kislini (acipimoks), ki so indicirane za zdravljenje lipidnih motenj.

Priporočilo odbora PRAC

Evropska agencija za zdravila je bila dne 19. decembra 2012 seznanjena s predhodnimi rezultati obsežne randomizirane klinične študije (Študija zaščite srca 2 – zdravljenje HDL za zmanjšanje pojavnosti vaskularnih dogodkov – HPS2-THRIVE), ki je bila zasnovana za oceno dodatnih koristi nikotinske kisline s podaljšanim sproščanjem (ERN)/laropipranta (LRPT) v primerjavi s placebom pri več kot 25 673 bolnikih z visokim tveganjem. Predhodni rezultati študije HPS2-THRIVE so pokazali, da ni bil dosežen primarni cilj študije (zmanjšanje tveganja za večje vaskularne dogodke, kot sta srčna ter možganska kap) in da se je v skupini z nikotinsko kislino/laropiprantom v primerjavi s skupino s placebom statistično značilno povečala incidenca neželenih učinkov, ki so se sicer končali brez smrtnega izida, vendar so bili resni. Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) je pregledal vse razpoložljive podatke, da bi ocenil zgoraj omenjene pomisleke glede varnosti in njihov vpliv na razmerje med tveganji in koristmi kombiniranih zdravil Tredaptive, Trevaclyn in Pelzont, ki so bila odobrena po centraliziranem postopku. Na podlagi pregleda je PRAC priporočil začasni umik dovoljenj za promet s temi zdravili. Po zaključku teh postopkov je PRAC menil, da bi lahko varnostni pomisleki v zvezi s kombiniranimi zdravili veljali tudi za enokomponentna zdravila, zaradi česar je danski organ, pristojen za zdravstvo in zdravila, sprožil pregled v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, da bi ocenili, kako podatki iz študije HPS2-THRIVE vplivajo na razmerje med tveganji in koristmi teh zdravil, in da bi podali priporočilo o tem, ali naj se njihova dovoljenja za promet ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali prekličejo in ali naj se prepove oskrba s temi zdravili. Potem ko je pregledal seznam zdravil v EU, ki vsebujejo nikotinsko kislino ali sorodne učinkovine, je PRAC ugotovil, da je acipimoks edina visokoodmerna učinkovina, indicirana za lipidne motnje, ki je še vedno odobrena v EU, zato so v sklopu postopka obravnavali samo zdravila, ki vsebujejo acipimoks.

PRAC je menil, da so podatki o acipimoksu iz kliničnega razvoja zelo omejeni, in ugotovil, da niso bile opravljene nobene študije o kliničnem izidu. Kljub temu pa je menil, da je bila učinkovitost acipimoksa pri zniževanju ravni lipidov v krvi pri bolnikih z določenimi oblikami hiperlipoproteinemije dokazana. Na podlagi razpoložljivih podatkov je zaključil, da je acipimoks učinkovit pri zniževanju ravni trigliceridov pri bolnikih s hipertrigliceridemijo (hiperlipoproteinemijo tipa IV po Fredricksonu) in veliko učinkovitejši od placeba pri bolnikih s hiperholesterolemijo in hipertrigliceridemijo (hiperlipoproteinemijo tipa IIb po Fredricksonu). Upošteval je, da se acipimoks uporablja predvsem pri bolnikih, ki ne prenašajo statinov, in bolnikih, pri katerih samo s statini ni mogoče doseči želenih ravni trigliceridov, kar pomeni, da se lahko uporablja kot alternativno ali dodatno zdravilo za zniževanje ravni trigliceridov pri teh bolnikih. PRAC se je tudi strinjal, da acipimoks ne sme biti indiciran za zviševanje ravni holesterola HDL ali za preprečevanje srčno-žilnih bolezni, saj najnovejši podatki vzbujajo dvome o povezavi med višjimi ravnmi holesterola HDL in manjšim tveganjem za srčno-žilne bolezni. Ta sprememba je bila vključena v informacije o zdravilu, da bodo zdravstveni delavci in bolniki z njo ustrezno seznajeni.

Podatki o varnosti, ki so na voljo za acipimoks, vključno s podatki o nikotinski kislini, pridobljenimi v študiji HPS2-THRIVE, kažejo, da je varnostni profil acipimoksa dobro opredeljen. Večina znanih neželenih dogodkov je že obravnavana v informacijah o zdravilu za acipimoks, poleg tega pa je PRAC menil, da razpoložljivi podatki niso razkrili nobenih novih varnostnih informacij, ki bi vplivale

na razmerje med tveganji in koristmi acipimoksa, z izjemo možnega tveganja za toksične učinke na mišice, v zvezi s katerim so v informacije o zdravilu vključili opozorilo.

PRAC je upošteval tudi poglede evropskih izvedencev, s katerimi se je posvetoval na strokovnem sestanku *ad hoc* in ki so menili, da ima acipimoks vlogo zdravila za zniževanje ravni lipidov pri natančno določenih stanjih in indikacijah, kot je zdravljenje hude hipertrigliceridemije, vendar le kot zdravilo druge ali tretje izbire. Prav tako je PRAC upošteval, da po mnenju izvedencev trenutno razpoložljivi podatki ne vplivajo bistveno na varnostni profil acipimoksa.

Potem ko je pregledal vse razpoložljive podatke, vključno s podatki o acipimoksu iz študij in publikacij ter podatki o sorodni učinkovini nikotinski kislini, med katerimi so bili tudi tisti iz študij AIM-HIGH in HPS2-THRIVE, je PRAC menil, da je učinkovitost acipimoksa pri zdravljenju nekaterih natančno določenih lipidnih motenj dokazana, zaradi česar acipimoks ostaja alternativno zdravilo za zdravljenje lipidnih motenj, za katere so značilne zvišane plazemske koncentracije trigliceridov (hiperlipoproteinemija tipa IV po Fredricksonu) ali trigliceridov in holesterola (hiperlipoproteinemija tipa IIb po Fredricksonu). Vendar pa je ob upoštevanju razpoložljivih podatkov, trenutne uporabe zdravila in izvedenskega svetovanja menil, da se lahko acipimoks uporablja samo za zniževanje ravni trigliceridov pri bolnikih, ki ne prenašajo statinov ali fibratov, in bolnikih, pri katerih samo s statini ali fibrati ni mogoče doseči želenih ravni trigliceridov, kar pomeni, da se lahko uporablja kot alternativno ali dodatno zdravilo za zniževanje ravni trigliceridov pri teh bolnikih. PRAC je v skladu s to ugotovitvijo ustrezno spremenil indikacijo.

Splošni zaključek

PRAC je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo acipimoks, v običajnih pogojih uporabe še naprej ugodno pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ki ga je Danska sprožila na podlagi farmakovigilančnih podatkov za nikotinsko kislino in sorodne učinkovine, ter se odločil, da bo v sklopu postopka obravnaval samo zdravila, ki vsebujejo acipimoks, saj je to edina v EU odobrena visokoodmerna učinkovina, sorodna nikotinski kislini, ki je indicirana za lipidne motnje;
- PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke, vključno s podatki o acipimoksu iz študij in publikacij, odgovori imetnika dovoljenja za promet in ustreznimi podatki o nikotinski kislini, med katerimi so bili tudi tisti iz študij AIM-HIGH in HPS2-THRIVE;
- PRAC je menil, da je acipimoks učinkovit pri zniževanju ravni trigliceridov pri bolnikih s hipertrigliceridemijo (hiperlipoproteinemijo tipa IV po Fredricksonu) ter bolnikih s hiperholesterolemijo in hipertrigliceridemijo (hiperlipoproteinemijo tipa IIb po Fredricksonu), vendar, kot kažejo razpoložljivi dokazi, vključno s trenutnim medicinskim znanjem o uporabi acipimoksa, samo kot zdravilo druge ali tretje izbire pri bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje z drugimi zdravili, kot so statini ali fibrati;
- PRAC je menil, da so razpoložljivi podatki o varnosti razkrili možno tveganje za toksične učinke na mišice, zaradi česar so v informacije o zdravilu dodali opozorilo.

Posledično je PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo acipimoks in so navedena v Prilogi I, še naprej ugodno pod pogojem, da se upoštevajo

dogovorjene spremembe informacij o zdravilu. Potem ko je PRAC preučil zadevo, je priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo acipimoks.

Skupina CMDh je na podlagi preučitve priporočila, ki ga je dne 7. novembra 2013 v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES podal PRAC, sprejela stališče o spremembi pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo acipimoks, skladno z besedili ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodili za uporabo, opredeljenimi v Prilogi III.