

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za začasni umik dovoljenja za promet z zdravilom, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvene ocene nikotinske kisline /laropiranta

Nikotinska kislina in laropirant (odobrena v EU kot zdravila Tredaptive, Trevaclyn in Pelzont) sta indicirana za zdravljenje dislipidemije, zlasti pri odraslih bolnikih s kombinirano mešano dislipidemijo in pri odraslih bolnikih s primarno hiperholesterolemijo, v kombinaciji z zaviralci reduktaze HMG-CoA (statini), če monoterapija z zaviralci reduktaze HMG-CoA holesterola ne zniža v zadostni meri. Kot monoterapija se lahko uporabi samo pri bolnikih, za katere zaviralci reduktaze HMG-CoA niso primerni ali ki jih bolniki ne prenašajo. Zdravilo je odobreno v obliki tablet s prirejenim sproščanjem, ki vsebujejo 1 000 mg nikotinske kisline in 20 mg laropiranta.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je strinjal, da bo v sklopu farmakovigilančnih dejavnosti, vključenih v načrt za obvladovanje tveganja, poročal o rezultatih randomizirane klinične študije (HPS2-THRIVE¹), namenjene oceni dodatnih koristi nikotinske kisline/laropiranta, ki se dodajata simvastatinu 40 mg, z ezetimibom ali brez njega, v primerjavi s placebom. Študijo HPS2-THRIVE je izvedla enota službe za klinična preskušanja Univerze v Oxfordu, financiral pa jo je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predhodno rezultate študije objavil in predložil v pregled konec decembra 2012. Razpoložljive podatke, ki jih je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom podal v obliki pisne dokumentacije in ustnih obrazložitev, je pregledal Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC).

Podatki, ki so bili predhodno na voljo o laropirantu/nikotinski kislini, so bili iz devetih študij, v katerih je zdravilo prejelo skupno 5 782 bolnikov. Študije niso bile zasnovane za oceno učinkov na srce, vendar pa so opazili, da so se v skupini, ki je prejela nikotinsko kislino/laropirant, pogosteje pojavila resna srčna obolenja v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Ugotovljena tveganja so bila vključena v informacije o zdravilu in načrt za obvladovanje tveganja in so vključevala miopatijo, intoleranco za glukozo in motnje v delovanju jeter. Pričakovano je bilo, da bodo pomembne manjkajoče informacije, na primer glede učinkov pri dolgotrajni izpostavljenosti, krvavitev in trombotičnih kardiovaskularnih dogodkov, pridobili z rednimi farmakovigilančnimi dejavnostmi in opazovanjem bolnikov v kliničnih preskušanjih, zlasti v študiji HPS2-THRIVE.

Študija HPS2-THRIVE je bila zelo obsežno randomizirano preskušanje, ki je vključevalo 25 673 bolnikov, pri katerih naj bi obstajalo visoko tveganje za kardiovaskularne dogodke. V medianem času spremljanja 3,9 let zdravljenje z nikotinsko kislino/laropirantom, ki je bilo primerjano s placebom, ni doseglo primarnega cilja. Zato je PRAC menil, da rezultati niso pokazali dodatne učinkovitosti nikotinske kisline/laropiranta kot dodatnega zdravljenja k statinom v smislu kardiovaskularnega izida.

V zvezi z ugotovljenimi tveganji so bili opaženi tudi izraziti novi neugodni znaki, povezani z varnostjo. V skupini, ki je prejela nikotinsko kislino/laropirant (preiskovano zdravilo), se je statistično pomembno povečala pojavnost resnih neželenih dogodkov brez smrtnega izida v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Na povečanje so močno vplivale razlike, opažene v organskih sistemih kri in limfatični sistem, prebavila, infekcijske bolezni, presnovne motnje, mišično-skeletni sistem, dihalna in koža, ki so bile vse v korist placeba. Na podlagi znanega varnostnega profila zdravila so bili pričakovani nekateri neželeni dogodki, na primer porast transaminaz, miopatija, nekateri neželeni dogodki, povezani s kožo in prebavili, ter motena toleranca za glukozo. Vendar pa je bil nov in nepričakovan pogostejši pojav krvavitev in okužb v skupini, ki je prejela preskušano zdravilo, v primerjavi s

¹ HPS2-THRIVE: Študija zaščite srca 2 – zdravljenje HDL (lipoproteina velike gostote) za zmanjšanje pojavnosti vaskularnih dogodkov.

skupino, ki je prejela placebo, zaskrbljujoč. Tveganje za pojav bolezni krvi in limfatičnega sistema je bilo večje v skupini, ki je prejela preskušano zdravilo, kot v skupini, ki je prejela placebo.

Čeprav populacija bolnikov, vključena v študijo HPS2-THRIVE, ni bila izbrana na podlagi visokih ravni holesterola LDL, so bili rezultati o varnosti, opaženi pri 25 673 bolnikih, pomembni za trenutno odobreno indikacijo, saj ni dokazov, ki bi potrdili, da bolniki, za zdravljenje katerih je trenutno indicirana nikotinska kislina/laropirant, ne bi bili izpostavljeni neželenim dogodkom, ki so jih opazili v študiji HPS2-THRIVE. Poleg tega so se zaradi dejstva, da študija HPS2-THRIVE ni dosegla primarnega cilja učinkovitosti, pojavili resni pomisleki glede učinkovitosti nikotinske kisline/laropiranta pri indicirani populaciji bolnikov, saj naj bi omenjena populacija sovpadala s populacijo v študiji.

PRAC je zaključil, da so podatki iz študije HPS2-THRIVE potrdili že znan varnostni profil nikotinske kisline/laropiranta in dodatno razkrili nove pomisleke glede varnosti. PRAC je upošteval pomanjkanje klinično pomembne učinkovitosti in negativen varnostni profil (vključno z novimi resnimi pomisleki glede varnosti), povezan z uporabo nikotinske kisline/laropiranta, in je menil, da je razmerje med tveganji in koristmi postalo negativno. Poleg tega imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni razkril ali predlagal nobenih dodatnih ukrepov za zmanjšanje tveganja, s katerimi bi zmanjšali nove pomisleke glede varnosti.

PRAC je izdal priporočilo odboru CHMP dne 10. januarja 2013.

Splošni zaključek

Ob upoštevanju vsega navedenega je CHMP menil, da razmerje med tveganji in koristmi za nikotinsko kislino/laropirant ni ugodno za odobreno indikacijo, in je priporočil začasni umik dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo laropirant/nikotinsko kislino.

Za preklic začasnega umika mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti prepričljive podatke za opredelitev populacije bolnikov, pri kateri se lahko dokaže učinkovitost nikotinske kisline/laropiranta in pri kateri koristi jasno odtehtajo tveganja, vključno z novimi tveganji, ki jih je razkrila študija HPS2-THRIVE.

Razlogi za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju:

- da je CHMP upošteval obvestilo v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 v zvezi z nikotinsko kislino in laropirantom (odobrenih v EU kot zdravila Tredaptive, Trevaclyn in Pelzont), ki ga je izdala Evropska komisija;
- da je CHMP upošteval vse podatke, ki so na voljo za laropirant/nikotinsko kislino, vključno z novimi predhodnimi podatki iz študije HPS2-THRIVE, ki niso bili na voljo v času prvotne odobritve dovoljenja za promet, odgovore imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, oceno odbora PRAC in razprave v odboru CHMP;
- da je CHMP menil, da zaradi dejstva, da študija HPS2-THRIVE ni dosegla primarnega cilja učinkovitosti, obstajajo resni pomisleki glede učinkovitosti laropiranta/nikotinske kisline;
- da je CHMP zaključil, da obstajajo resni zadržki zaradi statistično pomembnega povečanja pojava resnih neželenih dogodkov, ki so ga v študiji HPS2-THRIVE opazili v skupini, ki je prejela nikotinsko kislino/laropirant, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo;
- da je CHMP ugotovil, da trenutno ni mogoče priporočiti nobenih dodatnih ukrepov za zmanjšanje tveganja;

- je CHMP menil, da na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov ni mogoče opredeliti populacije bolnikov, pri kateri ima nikotinska kislina/laropiprant jasno ugodno razmerje med tveganji in koristmi.

Zato je CHMP zaključil, da so rezultati študije HPS2-THRIVE negativno vplivali na razmerje med tveganji in koristmi nikotinske kisline/laropipranta in da je razmerje postalo neugodno.

V skladu z določbami iz člena 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 je CHMP priporočil začasni umik dovoljenja za promet z nikotinsko kislino/laropiprantom (glejte Prilogo A).

Za preklic začasnega umika dovoljenja mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti prepričljive podatke za opredelitev populacije bolnikov, pri kateri se lahko dokaže učinkovitost nikotinske kisline/laropipranta in pri kateri koristi jasno odtehtajo tveganja, vključno z novimi tveganji, ki jih je razkrila študija HPS2-THRIVE (glejte Prilogo II).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Priloga II

Pogoji za preklic začasnega umika

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pogoji za preklic začasnega umika

Za preklic začasnega umika mora imetnik dovoljenja za promet z nikotinsko kislino/laropiprantom predložiti naslednje:

prepričljive podatke za opredelitev populacije bolnikov, pri kateri se lahko dokaže učinkovitost nikotinske kisline/laropipranta in pri kateri koristi jasno odtehtajo tveganja, vključno z novimi tveganji, ki jih je razkrila študija HPS2-THRIVE.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet