

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

CMD(h) har beaktat nedanstående rekommendation från PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, avseende substanser relaterade till nikotinsyra (acipimox) som är avsedda för behandling av lipidrubbningar.

PRAC:s rekommendation

Den 19 december 2012 uppmärksammades Europeiska läkemedelsmyndigheten på de preliminära resultaten från en stor randomiserad klinisk studie (Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events - HPS2-THRIVE) som utformats för att bedöma den stegvis ökande nyttan av nikotinsyra (ERN)/laropirant (LRPT) mot placebo hos över 25 673 högriskpatienter. Av HPS2-THRIVE-studiens preliminära resultat framgick att studien inte uppnådde sitt primära effektmått (minskning av risken för betydande vaskulära händelser såsom hjärtinfarkt och stroke) men också en statistiskt signifikant ökning av incidensen för icke-fatala men allvarliga oönskade händelser i gruppen av nikotinsyra/laropirant jämfört med placebogruppen. En granskning av alla tillgängliga uppgifter genomfördes av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) för att bedöma säkerhetsproblemen och deras påverkan på nytta-riskförhållandet för de centralt godkända kombinationsprodukterna Tredaptive, Trevaclyn och Pelzont. Som en följd av granskningen rekommenderade PRAC ett tillfälligt upphävande av godkännandet för försäljning av dessa läkemedel. Efter att förfarandena avslutats ansåg PRAC att oron över kombinationsläkemedlen också kan ha relevans för monokomponentprodukter, varför den danska Sundhedsstyrelsen (Danmarks läkemedelsmyndighet) inledde en granskning enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för att bedöma HPS2-THRIVE-uppgifternas påverkan på nytta-riskförhållandet för dessa läkemedel och avge sin rekommendation om huruvida deras godkännanden för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas och om tillhandahållandet av läkemedlet bör förbjudas. Efter att ha granskat listan över EU-produkter innehållande nikotinsyra eller relaterade substanser noterade PRAC att acipimox är den enda högdossubstanten som är indicerad vid lipidrubbningar som fortfarande är godkänd i EU, varför ramen för förfarandet begränsades till acipimox-innehållande läkemedel.

PRAC fann att de kliniska utvecklingsuppgifterna om acipimox var mycket begränsade och noterade att inga studier hade utförts av kliniskt utfall. Ändå ansåg PRAC att effekten av acipimox hade påvisats när det gäller sänkning av lipidnivåerna i blodet hos patienter med vissa former av hyperlipoproteinemi. Utifrån de tillgängliga uppgifterna ansågs acipimox vara verksamt när det gällde att sänka triglyceridnivåerna hos patienter med hypertriglyceridemi (Fredrickson-typ IV-hyperlipoproteinemi) och signifikant överlägset placebo hos patienter med hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi (Fredrickson-typ IIb-hyperlipoproteinemi). Det noterades att acipimox var till särskild nytta hos patienter som antingen inte tolererar statin eller inte uppnår triglyceridmålsättningarna med statinterapi ensamt, varför det kan användas som alternativ eller tilläggsbehandling för att sänka triglyceridnivåerna hos dessa patienter. PRAC enades även om att acipimox inte bör vara indicerat för höjning av HDL-C-halterna eller för kardiovaskulär profylax i linje med de senaste uppgifterna som ifrågasätter kopplingen mellan höjda HDL-C-halter och sänkt risk för kardiovaskulär sjukdom. Detta återspeglades i produktinformationen där adekvat information ges till vårdgivare och patienter.

De tillgängliga säkerhetsuppgifterna för acipimox, inräknat data om nikotinsyra från HPS2-THRIVE-studien, visade att acipimox har en väl beskriven säkerhetsprofil. De flesta fastställda oönskade händelserna återspeglas redan i produktinformationen till acipimox, och PRAC fann att de tillgängliga

uppgifterna inte fastställde någon ny säkerhetsinformation som påverkar nytta-riskförhållandet för acipimox, med undantag för en potentiell risk för muskeltoxicitet. Denna risk beaktades med hjälp av en varning i produktinformationen.

PRAC beaktade även åsikterna från europeiska experter som deltog i ett ad hoc-expertmöte, enligt vilka acipimox verkar som lipidsänkande terapi vid väldefinierade situationer och indikationer, såsom behandling av allvarlig hypertriglyceridemi, men bara som ett andra eller tredje linjens medel. PRAC noterade även att experterna fann att de närvarande tillgängliga uppgifterna inte hade någon större påverkan på säkerhetsprofilen för acipimox.

Efter att ha granskat alla tillgängliga data, inräknat studier och publikationer om acipimox samt data om den relaterade substansen nikotinsyra, däribland AIM-HIGH- och HPS2-THRIVE-studierna, fann PRAC att effekten av acipimox vid behandling av vissa väldefinierade lipidrubbingar var påvisad och att acipimox därför fortfarande är en alternativ behandling vid hanteringen av lipidrubbingar som kännetecknas av förhöjda plasmanivåer av triglycerider (Fredrickson-typ IV-hyperlipoproteinemi), eller både triglycerider och kolesterol (Fredrickson-typ IIb-hyperlipoproteinemi). Men efter att ha beaktat de tillgängliga uppgifterna samt den aktuella användningen av läkemedlet och efter att ha beaktat expertråden, fann PRAC att acipimox endast bör användas för att sänka triglyceridnivåerna hos patienter som antingen inte tolererar statin eller fibrater eller inte uppnår triglyceridmålsättningarna med endast statin- eller fibratterapi och därför bör användas som alternativ eller tilläggsbehandling för att sänka triglyceridnivåerna hos dessa patienter. PRAC reviderade därför indikationen i enlighet med detta.

Huvudsakliga slutsatser

PRAC fann att nytta-riskförhållandet för acipimox-innehållande läkemedel är fortsatt gynnsamt under normala användningsförhållanden, förutsatt att de överenskomna ändringarna införs i produktinformationen.

Skäl till rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC)

Skälen är följande:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG som inleddes av Danmark till följd av säkerhetsövervakningsdata för nikotinsyra och relaterade substanser, och beslutade att begränsa ramen för förfarandet till produkter som innehåller acipimox, som är den enda nikotinsyrelaterade högdossubstansen som är indicerad vid lipidrubbingar som fortfarande är godkänd i EU.
- PRAC har granskat alla tillgängliga uppgifter, inräknat studier och publikationer om acipimox, svaren från innehavaren av godkännande för försäljning liksom relevanta data om nikotinsyra, däribland AIM-HIGH- och HPS2-THRIVE-studierna.
- PRAC fann att acipimox är effektivt när det gäller att sänka triglyceridnivåerna hos patienter med hypertriglyceridemi (Fredrickson-typ IV-hyperlipoproteinemi) och med hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi (Fredrickson-typ IIb-hyperlipoproteinemi) men att tillgängliga belägg, inräknat aktuell medicinsk kunskap om användningen av acipimox, visar att det endast bör användas som ett andra eller tredje linjens medel hos patienter som inte svarat tillräckligt på andra behandlingar såsom statin- eller fibratbehandling.

- PRAC fann att de tillgängliga säkerhetsuppgifterna fastställde en potentiell risk för muskeltoxicitet, för vilken en varning lades in i produktinformationen.

PRAC drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för de acipimox-innehållande läkemedlen som anges i bilaga I är fortsatt gynnsamt, förutsatt att överenskomna ändringar införs i produktinformationen. Efter att ha övervägt frågan rekommenderade PRAC därför ändring av godkännandena för försäljning av acipimox-innehållande läkemedel.

Efter att ha övervägt rekommendationen från PRAC i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG daterad den 7 november 2013 kom CMD(h) fram till en ståndpunkt för ändringen av villkoren för godkännandena för försäljning av acipimox, för vilka de relevanta avsnitten i produktresumén och bipacksedlarna anges i bilaga III.