

I. melléklet

**Felsorolás: megnevezés, gyógyszerforma, gyógyszerkészítmény-dózis,
alkalmazási mód, forgalomba hozatali engedély jogosultjai a
tagállamokban**

Tagállam EU/EGT	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	INN	Törzskönyvezett megnevezés	Dózis	Gyógyszerforma	Alkalmazási mód
Ausztria	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Ausztria	Acipimox	Olbetam - Kapseln	250 mg	kapszula	oralis alkalmazás
Belgium	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine 17 1050 Ixelles Belgium	Acipimox	Olbetam	250 mg	kapszula	oralis alkalmazás
Dánia	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup Dánia	Acipimox	Olbetam	250 mg	kemény kapszula	oralis alkalmazás
Magyarország	Pfizer Gyógyszerkereskedelmi Kft. Alkotás u. 53. 1123 Budapest Magyarország	Acipimox	Olbetam 250 mg Kemény kapszula	250 mg	kemény kapszula	oralis alkalmazás
Olaszország	Pfizer Italia S.r.l. via Isonzo, 71 04100 Latina Olaszország	Acipimox	OLBETAM	250 mg	kemény kapszula	oralis alkalmazás
Luxemburg	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine 17 1050 Ixelles Belgium	Acipimox	Olbetam	250 mg	kapszula	oralis alkalmazás
Hollandia	Pfizer B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD, Capelle a/d IJssel Hollandia	Acipimox	Olbetam	250 mg	kapszula	oralis alkalmazás
Egyesült Királyság	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Egyesült Királyság	Acipimox	Olbetam 250 mg Capsules	250 mg	kapszula	oralis alkalmazás

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő változtatások indoklása**

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő változtatások indoklása

A CMDh megvizsgálta a lipid anyagcsere-zavarok kezelésében javallott, a nikotinsavval rokon anyagokra (acipimox) vonatkozó alábbi, 2013. november 7-i PRAC ajánlást.

PRAC ajánlás

2012. december 19-én felhívták az Európai Gyógyszerügynökség figyelmét egy nagy randomizált klinikai vizsgálatból (*Heart Protection Study 2 - Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events - HPS2-THRIVE*) származó előzetes eredményekre, amely vizsgálatban a prolongált hatású nikotinsav (ERN)/laropirant (LRPT) többlet előnyét tanulmányozták placebóval szemben több mint 25 673 magas kockázatú betegnél. A HPS2-THRIVE vizsgálat előzetes eredményei azt mutatták, hogy a vizsgálat nem érte el a primer végpontját (a súlyos vaszkuláris események, például szívinfarktus és stroke kockázatának csökkentése), valamint statisztikailag szignifikáns növekedést tapasztaltak a nem halálos, de súlyos szövődmények gyakoriságában a nikotinsav/laropirant csoportban a placebo csoporthoz képest. A farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottság (PRAC) áttekintette a rendelkezésre álló összes adatot annak érdekében, hogy megvizsgálja a fenti biztonságossági aggályokat és azok hatását a központilag engedélyezett kombinációs készítmények, a Tredaptive, a Travaclyn és a Pelzont előny-kockázat profiljára. A felülvizsgálat eredményeképpen a PRAC javasolta a készítmények forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztését. Ezen eljárások befejezését követően a PRAC azon a véleményen volt, hogy a kombinációs készítményekkel kapcsolatos aggályok relevánsak lehetnek az egykomponensű készítmények esetében is, ezért a dán egészségügyi és gyógyszerhatóság a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti felülvizsgálatot kezdeményezett a HPS2-THRIVE adatoknak az említett készítmények előny-kockázat profiljára gyakorolt hatásának vizsgálata, valamint ajánlás elfogadása érdekében arra vonatkozóan, hogy a forgalomba hozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e, és a gyógyszer forgalmazását megtiltsák-e. A nikotinsavat vagy azzal rokon vegyületet tartalmazó uniós készítmények listáját áttekintve a PRAC megállapította, hogy az acipimox az egyetlen nagy dózisu, a lipid anyagcsere-zavarokban javallott hatóanyag, amely még engedélyezett az EU-ban, ezért az eljárás hatályát az acipimox tartalmú készítményekre korlátozta.

A PRAC úgy vélte, hogy az acipimoxra vonatkozó klinikai fejlesztési adatok igen korlátozottak voltak, és megállapította, hogy nem végeztek klinikai kimenetel-vizsgálatokat. Ugyanakkor a PRAC úgy ítélte meg, hogy bizonyos típusú hiperlipoproteinémiában szenvedő betegek esetében igazolt az acipimox hatékonysága a vérzsírszintek csökkentésében. A rendelkezésre álló adatok alapján az acipimoxot hatékonynak tekintették a trigliceridszint csökkentésében hipertrigliceridémiában (Fredrickson IV. típusú hiperlipoproteinémia), továbbá szignifikánsan felülmúlta a placebót hiperkoleszterinémiában és hipertrigliceridémiában (Fredrickson IIb. típusú hiperlipoproteinémia) szenvedő betegek esetében. Megállapították, hogy az acipimox különösen hasznos azoknál a betegeknél, akik nem tolerálják a sztatinokat vagy sztatin kezeléssel önmagában nem érhető el náluk a triglicerid célszint, és ezért az acipimox alternatív vagy kiegészítő kezelésként alkalmazható a trigliceridszint csökkentésére ezeknél a betegeknél. A PRAC egyetértett azzal is, hogy a magas HDL-koleszterin szintek és a szív-érrendszeri betegségek kockázatának csökkentése közötti összefüggés vonatkozásában kétségeket felvető újabb adatokkal összhangban az acipimox ne legyen indikált növekvő HDL-koleszterin esetében vagy kardiovaszkuláris prevenció céljára. Az egészségügyi szolgáltatók és a betegek megfelelő tájékoztatása érdekében ez szerepelt a terméktájékoztatóban.

Az acipimox vonatkozásában rendelkezésre álló biztonságossági adatok, ideértve a HPS2-THRIVE vizsgálatból származó, a nikotinsavval kapcsolatos adatokat is, azt mutatták, hogy az acipimox biztonságossági profilja jól meghatározott. A legtöbb azonosított szövődmény már szerepel az acipimox terméktájékoztatójában, és a PRAC úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló adatok nem utalnak újabb biztonságossági információra, amely befolyásolná az acipimox előny-kockázat profilját, kivéve az izomtoxicitás lehetséges kockázatát, amelyre vonatkozóan egy figyelmeztetéssel egészítették ki a terméktájékoztatót.

A PRAC figyelembe vette egy ad hoc szakértői ülés keretében megkérdezett európai szakértők véleményét is, amely szerint jól meghatározott körülmények és indikációk esetén, például súlyos hipertrigliceridémiában, az acipimoxnak van szerepe a lipidcsökkentő kezelésben, de csupán második vagy harmadik vonalbeli szerként. Továbbá a PRAC megállapította, hogy a szakértők szerint a rendelkezésre álló újabb adatok nem befolyásolták lényegesen az acipimox biztonságossági profilját.

A rendelkezésre álló összes adat áttekintését követően, ideértve az acipimoxra vonatkozó vizsgálatokat és publikációkat, valamint a rokon vegyülettel, a nikotinsavval kapcsolatos adatokat, beleértve az AIM-HIGH és a HPS2-THRIVE vizsgálatokat, a PRAC megállapította, hogy bizonyos jól meghatározott lipid anyagcsere-zavarokban igazolt az acipimox hatékonysága, és ezért az acipimox alternatív kezelés marad a magas plazma triglicerid szinttel (Fredrickson IV. típusú hiperlipoproteinémia) vagy triglicerid és koleszterin szintekkel (Fredrickson IIb. típusú hiperlipoproteinémia) járó lipid anyagcsere-zavarokban. Ugyanakkor figyelembe véve a rendelkezésre álló adatokat és a készítmény jelenlegi alkalmazását, valamint a szakértői javaslat alapján a PRAC azon a véleményen volt, hogy az a trigliceridszint csökkentésére csak azoknál a betegeknél alkalmazzák, akik nem tolerálják a sztatinokat vagy fibrátokat, illetve akiknél a sztatin vagy fibrát kezeléssel önmagában nem érhető el a triglicerid célszint, és ezért az acipimoxot alternatív vagy kiegészítő kezelésként kell alkalmazni a trigliceridszint csökkentésére ezeknél a betegeknél. Ezért a PRAC ennek megfelelően felülvizsgálta az indikációkat.

Átfogó következtetés

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az acipimox tartalmú készítmények előny-kockázat profilja kedvező marad normál alkalmazási körülmények között, a terméktájékoztató megállapodás szerinti módosításai mellett.

A PRAC ajánlás indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a nikotinsavra és rokon vegyületekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint Dánia által indított, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást, és úgy döntött, hogy az eljárás hatályát az acipimox tartalmú termékekre szűkíti, amely az egyetlen nagy dóziszú, a nikotinsavval rokon, a lipid anyagcsere-zavarokban indikált hatóanyag, amely engedélyezett az EU-ban;
- A PRAC áttekintette a rendelkezésre álló adatok összességét, beleértve az acipimoxra vonatkozó vizsgálatokat és publikációkat, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának válaszait, valamint a nikotinsavval kapcsolatos releváns adatokat, beleértve az AIM-HIGH és a HPS2-THRIVE vizsgálatokat;
- A PRAC úgy vélte, hogy az acipimox hatékony a trigliceridszint csökkentésében hipertrigliceridémiában (Fredrickson IV. típusú hiperlipoproteinémia), valamint

hiperkoleszterinémiában és hipertrigliceridémiában (Fredrickson IIb. típusú hiperlipoproteinémia) szenvedő betegek esetében, de az acipimox alkalmazására vonatkozóan rendelkezésre álló bizonyítékok alapján, beleértve a korszerű orvosi szaktudást, csupán második vagy harmadik vonalbeli szerként azoknál a betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően más kezelésekre, például sztatin vagy fibrát terápiára;

- A PRAC úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló biztonságossági adatok izomtoxicitás lehetséges kockázatát vetik fel, amelyre vonatkozóan egy figyelmeztetéssel egészítették ki a terméktájékoztatót.

Következésképpen a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az I. mellékletben felsorolt, acipimox tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításai mellett. Ezért a kérdés vizsgálatát követően a PRAC az acipimox tartalmú gyógyszerek vonatkozásában javasolta a forgalomba hozatali engedélyek módosítását.

A CMDh a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján megvizsgálta a PRAC 2013. november 7-i ajánlását, és kialakította álláspontját az acipimox forgalomba hozatali engedélyei feltételeinek módosításáról, amelyhez az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató releváns részeit a III. melléklet tartalmazza.

III. melléklet

Az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató vonatkozó pontjainak kiegészítései

Alkalmazási előírás

4.1 pont – Terápiás javallatok

Ezt a szakaszt módosítani kell, hogy tartalmazza a következő szöveget:

A(z) [Product name] a trigliceridszint csökkentésére javallt alternatív vagy kiegészítő terápiaként olyan betegek kezelésében, akik nem reagáltak megfelelően más kezelésekre (például sztatinokra vagy fibrátokra) a következők esetén:

- *hypertriglyceridaemia (Fredrickson IV típusú hyperlipoproteinaemia);*
- *hypercholesterinaemia és hypertriglyceridaemia (Fredrickson IIb típusú hyperlipoproteinaemia).*

A(z) [Product name]-t akkor kell alkalmazni, ha más intézkedések, így az étrendváltoztatás és az egyéb nem gyógyszeres kezelések (például testmozgás és súlycsökkentés) már megtörténtek.

Nem mutatták ki, hogy hyperlipoproteinaemia esetén az acipimox-szal végzett kezelés csökkenti a kardiális morbiditást vagy mortalitást.

4.4 pont – Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Ebbe a szakaszba be kell illeszteni a következő szöveget:

Az acipimox a nikotinsavval szerkezetileg rokon vegyület. Az izmokra kifejtett toxicitás kockázata fokozott, ha nikotinsavat adnak be egy sztatinnal (3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A redukáz gátlóval) együtt. Egyik vizsgálatban a nikotinsav és laropirant mellett egyidejűleg szimvasztatint szedő kínai betegek csoportjában a myopathia és a rhabdomyolysis nagyobb gyakoriságát jelentették, mint a kaukázusi származású betegeknél.

Betegájékoztató

1. Milyen típusú gyógyszer a(z) [Product name] kapszula és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A meglévő kísérőiratokat módosítani kell (szükség szerint szöveg beillesztésével, cseréjével, illetve törlésével), hogy tartalmazza a következő szöveget:

A gyógyszer hatóanyaga, az acipimox, amely a vérzsír (lipid) szint rendellenességeinek kezelésére szolgál. Csökkenti a vérben bizonyos fajta zsírok, a trigliceridek magas szintjét. A(z) [Product name] kapszula csak olyan betegeknél használható, akiknél diétával vagy ezen kívül más, nem gyógyszeres kezeléssel (testsúlycsökkentéssel és testmozgással) nem sikerült megfelelően rendezni ezen zsírok szintjét.

A(z) [Product name] kapszula más gyógyszeres kezelés - például az úgynevezett „sztatinok” vagy „fibrátok” mellett javasolt, vagy pedig ezen gyógyszerek helyett, ha ezek alkalmazása nem lenne megfelelő, vagy alkalmazásuktól nem várható kedvező hatás.

A(z) [Product name] kapszula hatóanyaga megakadályozza a zsírsavak felszabadulását a zsírszövetből, és csökkenti a vérben a trigliceridek és a koleszterin szintjét.

2. Figyelmeztetések és óvintézkedések

A meglévő kísérőiratokat módosítani kell (szükség szerint szöveg beillesztésével, cseréjével, illetve törlésével), hogy tartalmazza a következő szöveget:

- *Ez a gyógyszer nem mindegyik vérzsír (lipid) anyagcserezavar kezelésére hatásos.*
- *Ez a gyógyszer nem szívbetegség megelőzésére szolgál.*
- *Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a gyógyszer szedése közben mással nem magyarázható izomfájdalmat, izomérzékenységet vagy izomgyengeséget tapasztal.*