



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 December 2013
EMA/779546/2013

Acipimox deve essere usato solo come trattamento aggiuntivo o alternativo per ridurre i livelli di trigliceridi

Il CMDh condivide la raccomandazione del PRAC

Il Gruppo di Coordinamento per il Mutuo Riconoscimento e le Procedure Decentrate dei medicinali per uso umano (CMDh) ha confermato a maggioranza che i medicinali contenenti acipimox debbano modificare le loro autorizzazioni all'immissione in commercio per garantire che essi siano utilizzati in tutta l'Unione Europea solo come trattamento aggiuntivo o alternativo nell'iperlipoproteinemia di tipo IIb e di tipo IV. Si tratta di patologie che riguardano l'ipertrigliceridemia (livelli elevati di trigliceridi, un tipo di grassi, nel sangue), con o senza aumento del colesterolo. I medicinali contenenti acipimox devono essere utilizzati quando i cambiamenti nello stile di vita, tra cui la dieta e l'esercizio fisico, e il trattamento con altri farmaci non sono sufficienti.

Queste raccomandazioni sono state avanzate inizialmente dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'Agenzia europea per i medicinali (PRAC), nella sua riunione del 05-08 NOVEMBRE 2013.

La ragione iniziale per la rivalutazione di acipimox è stato lo studio HPS2-THRIVE, un ampio studio che ha esaminato gli effetti a lungo termine dell'associazione di acido nicotinic (una sostanza collegata ad acipimox) ed un altro farmaco, laropiprant, nel trattamento dei disturbi lipidici. Lo studio ha dimostrato che questa associazione, assunta insieme con le statine (un'altra classe di farmaci usati per trattare i disturbi lipidici) non ha comportato ulteriori vantaggi nel ridurre il rischio di eventi vascolari maggiori, come infarto e ictus, ma ha determinato una maggiore frequenza di effetti collaterali non fatali, ma gravi. Di conseguenza, l'Agenzia Europea dei Medicinali ha raccomandato la sospensione dei farmaci contenenti la combinazione di acido nicotinic e laropiprant in tutta l'Unione Europea (UE)¹. Poiché acipimox è una sostanza correlata all'acido nicotinic ed è commercializzata per i disturbi lipidici nella UE, anche il suo rapporto rischio-beneficio è stato rivalutato.

Dopo aver esaminato i dati disponibili su acipimox, le evidenze dalla letteratura, le segnalazioni spontanee di reazioni avverse e le raccomandazioni di un gruppo di esperti nel trattamento delle dislipidemie, così come i dati dallo studio HPS2-THRIVE, il PRAC ha concluso che acipimox continua a avere un ruolo come trattamento aggiuntivo o alternativo per ridurre i trigliceridi in quelle forme di iperlipoproteinemia caratterizzate da elevati livelli di trigliceridi (con o senza aumento del colesterolo), nei pazienti in cui i cambiamenti di stile di vita e l'uso di altri farmaci come fibrati e statine non è sufficiente. I risultati dello studio HPS2 - THRIVE non potevano essere estrapolati direttamente per acipimox, dal momento che lo studio ha indagato gli effetti dell'associazione con laropiprant, e non era

¹ Maggiori informazioni si possono trovare sul sito web dell'Agenzia : ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Referrals/Tredaptive_Pelzont_and_Trevacllyn.



possibile accertarne il contributo. Inoltre, non sono state identificate le possibili differenze tra l'acido nicotinic e acipimox. Tuttavia, i risultati dello studio HPS2 - THRIVE potevano essere utilizzati per rafforzare le avvertenze nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di acipimox relative ad un possibile aumento del rischio di danno muscolare doloroso quando acipimox è usato insieme ad una statina.

Il CMDh ha approvato le raccomandazioni del PRAC a maggioranza nella riunione del 16-18 dicembre 2013 e la sua posizione sarà ora inviata alla Commissione Europea per l'adozione di una decisione giuridicamente vincolante a livello UE.

Informazioni per i pazienti

- Acipimox è un farmaco utilizzato per trattare disturbi legati ad alti livelli di grassi nel sangue. I suoi usi e la sicurezza sono stati rivalutati perché uno studio ha dimostrato che un farmaco correlato, l'acido nicotinic, ha aumentato gli effetti indesiderati e non ha dato alcun beneficio aggiuntivo quando è stato assunto insieme ad altri trattamenti per le suddette patologie.
- La rivalutazione ha dimostrato che acipimox può essere utile come trattamento aggiuntivo o alternativo per ridurre elevati livelli di trigliceridi (un particolare tipo di grassi) nel sangue di pazienti con alti livelli di questi grassi (con o senza il colesterolo), che non possono essere trattati con mezzi quali la dieta, l'esercizio fisico, o altri medicinali. La maggior parte dei pazienti che assumono acipimox stanno già utilizzandolo in questo modo, ma il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto è stato aggiornato per chiarire l'uso raccomandato.
- I pazienti che assumono acipimox devono far rivalutare il loro trattamento alla prossima visita di controllo.
- I pazienti che hanno un qualsiasi dubbio debbono parlarne con il proprio medico o farmacista.

Informazioni per gli Operatori Sanitari

- Acipimox è indicato per il trattamento dell'iperlipoproteinemia con o senza ipercolesterolemia (classificazione Fredrickson: iperlipoproteinemia di tipo IIb e di tipo IV).
- Sulla base dei dati disponibili, le indicazioni di acipimox devono essere ristrette al trattamento aggiuntivo o alternativo in pazienti che non abbiano risposto adeguatamente ad altri trattamenti quali trattamento con statine o fibrati. Il trattamento dei pazienti che ricevono acipimox deve essere rivalutato alla prossima visita di controllo.
- Il ruolo principale di acipimox è quello di prevenire le complicanze non-cardiovascolari dell'ipertrigliceridemia ed acipimox non deve essere usato per la prevenzione di malattie cardiovascolari in assenza di colesterolo LDL o di dati di outcome.
- Anche se la rivalutazione dei medicinali a base di acipimox è scaturita originariamente dalle preoccupazioni derivanti dallo studio HPS2-THRIVE, l'associazione a rilascio prolungato acido nicotinic /laropirant utilizzata in questo studio non può essere considerata allo stesso modo di acipimox quale mono-componente e le problematiche non possono quindi essere estese ad acipimox, in particolare a causa del possibile effetto confondente di laropirant.
- Tuttavia, sulla base delle risultanze dello studio HPS2-THRIVE e della somiglianza chimica di acipimox ed acido nicotinic, i medici devono essere consapevoli del potenziale aumento del rischio di miopatia quando acipimox è utilizzato in combinazione con una statina.
- La rivalutazione di acipimox era basata sulla limitata disponibilità dei dati di efficacia e sicurezza su acipimox, nonché sui dati da letteratura scientifica relativi all'acido nicotinic, composto

strutturalmente correlato. Inoltre, il PRAC ha consultato un gruppo ad-hoc di esperti europei, competenti nell'uso di acipimox.

- Sulla base dei dati disponibili, il PRAC ha rilevato un certo numero di differenze cliniche tra acipimox ed acido nicotinico, con acipimox che risulta avere una più lunga durata d'azione e studi preclinici che dimostrano come acipimox sia costantemente meno potente come agonista dei recettori HCA2 rispetto ad acido nicotinico.
- Acipimox è stato più efficace nel ridurre i livelli di trigliceridi in pazienti con ipertrigliceridemia (classificazione Fredrickson: iperlipoproteinemia di tipo IV) e significativamente superiore a placebo in pazienti con ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia (classificazione Fredrickson: iperlipoproteinemia di tipo IIb).
- È stato rilevato che acipimox era di particolare utilità nei pazienti che o non tollerano le statine e i fibrati, o non raggiungono gli obiettivi di riduzione dei trigliceridi con le statine o i fibrati in monoterapia e potrebbe, quindi, essere utilizzato come trattamento alternativo o aggiuntivo per ridurre i livelli di trigliceridi in questi pazienti.
- Dopo aver esaminato i dati di sicurezza disponibili, compresi i dati relativi ad acido nicotinico ottenuti dallo studio HPS2-THRIVE, il PRAC ha ritenuto che il profilo di sicurezza di acipimox fosse ben caratterizzato. Vampate, rash e disturbi gastrointestinali (nausea, dispepsia, diarrea e dolore addominale del tratto superiore) sono gli effetti indesiderati riportati più frequentemente con acipimox e sono inclusi nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di acipimox, insieme con prurito, eritema, orticaria ed angioedema. Il PRAC ha ritenuto che le evidenze disponibili non abbiano identificato alcuna nuova informazione di sicurezza tale da influire sul rapporto beneficio/rischio di acipimox, con l'eccezione di un potenziale rischio di tossicità muscolare associato all'uso concomitante di acipimox con statine, che è stato minimizzato con l'aggiunta di un'avvertenza nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Il PRAC ha concluso che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali a base di acipimox rimane favorevole nelle normali condizioni d'impiego, tenuto conto delle modifiche concordate per il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Questo è stato approvato dal CMDh.

Ulteriori informazioni sul medicinale

Acipimox è una sostanza strettamente correlata all'acido nicotinico che è disponibile per il trattamento dei disturbi lipidici dal 1984 con il nome commerciale di Olbetam e altri nomi di fantasia. Nella UE, medicinali contenenti acipimox sono attualmente commercializzati in: Austria, Belgio, Danimarca, Ungheria, Italia, Lussemburgo, Paesi Bassi e Regno Unito.

I medicinali contenenti acido nicotinico o sostanze correlate sono stati autorizzati nell'UE tramite procedure nazionali a partire dalla metà degli anni 50. L'acido nicotinico è una sostanza naturale utilizzata a basse dosi come vitamina (noto come niacina o vitamina B3). A dosi più elevate, riduce i livelli di grassi nel sangue. L'acido nicotinico è stato autorizzato anche in combinazione con laropirant, che non ha effetto sul colesterolo ma riduce le vampate, che sono un noto effetto indesiderato dell'acido nicotinico.

Ulteriori informazioni sulla procedura

La rivalutazione dell'acido nicotinic e le sostanze correlate acipimox e xantinol nicotinato è stata avviata il 27 febbraio 2013 su richiesta dell'Agenzia Regolatoria Danese per la salute e i medicinali, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE . Nel luglio 2013 è stato verificato che l'acido nicotinic e la sostanza correlata xantinol nicotinato non sono attualmente commercializzati nell'Unione europea per il trattamento dei disordini del metabolismo lipidico (xantinol nicotinato è autorizzato in alcuni paesi dell'UE per uso orale come vasodilatatore, un farmaco che dilata i vasi sanguigni, utilizzato per il trattamento dei problemi di circolazione) e la rivalutazione è stata quindi limitata al solo acipimox .

Una rivalutazione di questi dati è stata condotta in prima istanza dal Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC). Le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al Gruppo di Coordinamento per il Mutuo Riconoscimento e le Procedure Decentrate dei medicinali per uso umano (CMDh), che ha adottato una decisione finale.

Poiché la decisione del CMDh è stata adottata a maggioranza, sarà trasmessa alla Commissione Europea, che prenderà una decisione giuridicamente vincolante in tutta Europa.