

Anexo I

Lista dos nomes, formas farmacêuticas, dosagens dos medicamentos, vias de administração, titulares das autorizações de introdução no mercado nos estados-membros

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Viena Áustria	Acipimox	Olbetam - Kapseln	250 mg	Cápsula	Via oral
Bélgica	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine 17 1050 Ixelles Bélgica	Acipimox	Olbetam	250 mg	Cápsula	Via oral
Dinamarca	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup Dinamarca	Acipimox	Olbetam	250 mg	Cápsula dura	Via oral
Hungria	Pfizer Gyógyszerkereskedelmi Kft. Alkotás u. 53. 1123 Budapeste Hungria	Acipimox	Olbetam 250 mg Kemény kapszula	250 mg	Cápsula dura	Via oral
Itália	Pfizer Italia S.r.l. via Isonzo, 71 04100 Latina Itália	Acipimox	OLBETAM	250 mg	Cápsula dura	Via oral
Luxemburgo	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine 17 1050 Ixelles Bélgica	Acipimox	Olbetam	250 mg	Cápsula	Via oral
Holanda	Pfizer B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD, Capelle a/d IJssel Holanda	Acipimox	Olbetam	250 mg	Cápsula	Via oral
Reino Unido	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Reino Unido	Acipimox	Olbetam 250 mg Capsules	250 mg	Cápsula	Via oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

O CMDh teve em conta a recomendação abaixo do PRAC, datada de 7 de novembro de 2013, relativa às substâncias relacionadas com o ácido nicotínico (acipimox) indicadas para o tratamento de distúrbios lipídicos.

Recomendação do PRAC

Em 19 de dezembro de 2012, a Agência Europeia de Medicamentos foi informada dos resultados preliminares de um estudo clínico aleatorizado de grandes dimensões (*Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events - HPS2-THRIVE*) concebido para avaliar o benefício incremental do ácido nicotínico de libertação prolongada (ERN)/laropiprant (LRPT) versus placebo em mais de 25 673 doentes de alto risco. Os resultados preliminares do estudo HPS2-THRIVE demonstraram que este não satisfaz o parâmetro de avaliação final principal (redução do risco de acontecimentos vasculares significativos, como ataque cardíaco e AVC), além de um aumento estatisticamente significativo da incidência de acontecimentos adversos não fatais mas graves no grupo ácido nicotínico/laropiprant em comparação com o grupo do placebo. O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) procedeu a uma revisão de todos os dados disponíveis com o intuito de avaliar as supramencionadas preocupações de segurança e o seu impacto no perfil benefício-risco dos medicamentos de associação autorizados por meio do procedimento centralizado Tredaptive, Trevaclyn e Pelzont. Em resultado da revisão, o PRAC recomendou a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado desses medicamentos. Na sequência da conclusão destes procedimentos, o PRAC considerou que as preocupações relacionadas com os medicamentos de associação podem ser igualmente importantes para os medicamentos compostos por um só componente e, por conseguinte, a agência de saúde e medicamentos da Dinamarca iniciou uma revisão nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, com o propósito de avaliar o impacto dos dados do HPS2-THRIVE no perfil benefício-risco desses medicamentos e de fornecer a sua recomendação quanto a manter, alterar, suspender ou revogar as Autorizações de Introdução no Mercado e se o fornecimento do medicamento deveria ser proibido. Depois de rever a lista dos medicamentos da UE contendo ácido nicotínico ou substâncias relacionadas, o PRAC constatou que o acipimox é a única substância de dose alta indicada nos distúrbios lipídicos ainda autorizada na UE. Por conseguinte, o âmbito do procedimento foi restringido aos medicamentos contendo acipimox.

O PRAC considerou que os dados de desenvolvimento clínico relativos ao acipimox eram extremamente limitados e constatou não terem sido realizados estudos com resultados clínicos. Não obstante, o PRAC concluiu estar demonstrada a eficácia do acipimox na redução dos lípidos no sangue em doentes com algumas formas de hiperlipoproteinemia. Com base nos dados disponíveis, o acipimox foi considerado eficaz na redução dos níveis de triglicéridos em doentes com hipertrigliceridemia (hiperlipoproteinemia de Fredrickson do tipo IV) e substancialmente superior ao placebo em doentes com hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (hiperlipoproteinemia de Fredrickson do tipo IIb). Constatou-se que o acipimox era especialmente indicado em doentes que não toleravam uma estatina ou que não atingiam os objetivos em termos de triglicéridos com a terapêutica com estatina isoladamente e que, por conseguinte, poderia ser utilizado como uma alternativa ou tratamento adjuvante para reduzir os níveis de triglicéridos nestes pacientes. O PRAC concordou ainda que, em consonância com os dados recentes que lançaram dúvidas sobre a associação entre o aumento dos níveis de HDL-C e a redução do risco de doença cardiovascular, o acipimox não deveria ser indicado nos casos de aumento dos níveis de HDL-C ou para prevenção

cardiovascular. Tal deveria refletir-se na informação do medicamento de modo a informar adequadamente os profissionais de saúde e os doentes.

Os dados de segurança disponíveis para o acipimox, incluindo dados relativos ao ácido nicotínico obtidos no estudo HPS2-THRIVE, demonstraram que o perfil de segurança do acipimox está bem caracterizado. Os acontecimentos adversos mais identificados já estão refletidos na informação do medicamento do acipimox e o PRAC considerou que os dados disponíveis não identificaram novas informações de segurança com impacto no perfil benefício-risco do acipimox, à exceção de um potencial risco de toxicidade muscular, o qual foi abordado através da adição de uma advertência na informação do medicamento.

O PRAC teve também em conta os pareceres dos peritos europeus consultados numa reunião de peritos *Ad-Hoc*, segundo os quais o acipimox é importante como terapêutica hipolipemiante em cenários e indicações bem definidos, como o tratamento da hipertrigliceridemia grave, mas apenas como um agente de segunda ou terceira linha. O PRAC constatou ainda que, de acordo com os peritos, os dados atuais disponíveis não tiveram qualquer impacto substancial no perfil de segurança do acipimox.

Depois de rever todos os dados disponíveis, incluindo estudos e publicações sobre o acipimox, bem como dados relativos à substância relacionada, o ácido nicotínico, incluindo os estudos AIM-HIGH e HPS2-THRIVE, o PRAC considerou estar demonstrada a eficácia do acipimox no tratamento de determinados distúrbios lipídicos bem definidos e que, por conseguinte, o acipimox continua a ser uma alternativa terapêutica no tratamento dos distúrbios lipídicos caracterizados por elevados níveis de triglicéridos plasmáticos (hiperlipoproteinemia de Fredrickson do tipo IV) ou tanto de triglicéridos como de colesterol (hiperlipoproteinemia de Fredrickson do tipo IIb). Contudo, tendo em conta os dados disponíveis, bem como a utilização atual do medicamento, e com base na recomendação dos peritos, o PRAC considerou que o acipimox só deve ser utilizado para reduzir os níveis de triglicéridos em doentes que não toleram estatinas ou fibratos ou que não atingem os objetivos em termos de triglicéridos com a terapêutica com estatinas ou fibratos isoladamente e que, por conseguinte, deve ser utilizado como um tratamento alternativo ou adjuvante para reduzir os níveis de triglicéridos nesses doentes. Por conseguinte, o PRAC reviu a indicação em conformidade.

Conclusão geral

O PRAC concluiu que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo acipimox permanece favorável nas condições normais de utilização, sujeita às alterações acordadas da informação do medicamento.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que

- o PRAC teve em conta o procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância para o ácido nicotínico e substâncias relacionadas iniciado pela Dinamarca e decidiu restringir o âmbito do procedimento a medicamentos contendo acipimox, a única substância de dose alta relacionada com o ácido nicotínico indicada em distúrbios lipídicos autorizada na UE;
- o PRAC reviu a totalidade dos dados disponíveis, incluindo estudos e publicações relativos ao acipimox, as respostas do titular da AIM, bem como os dados relevantes relacionados com o ácido nicotínico, incluindo os estudos AIM-HIGH e HPS2-THRIVE;

- o PRAC considerou que o acipimox é eficaz na redução dos níveis de triglicéridos em doentes com hipertrigliceridemia (hiperlipoproteinemia de Fredrickson do tipo IV) e com hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (hiperlipoproteinemia de Fredrickson do tipo IIb) mas apenas, com base na evidência disponível, incluindo os conhecimentos médicos atuais relativos à utilização do acipimox, como um agente de segunda ou terceira linha em doentes sem resposta adequada a outros tratamentos, como o tratamento com estatinas ou fibratos;
- o PRAC concluiu que os dados de segurança disponíveis identificaram um potencial risco de toxicidade muscular, para o qual foi adicionada uma advertência na informação do medicamento.

Por conseguinte, o PRAC concluiu que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo acipimox identificados no Anexo I permanece favorável, sujeita às alterações acordadas da informação do medicamento. Depois de considerar a questão, o PRAC recomendou uma alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo acipimox.

O CMDh, depois de considerar a recomendação do PRAC nos termos do artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE, de 7 de novembro de 2013, adotou uma posição quanto à alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado do acipimox relativamente aos quais as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo se encontram estabelecidas no Anexo III.

Anexo III

Alterações às secções relevantes do resumo das características do medicamento e do folheto informativo

A. Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

A presente secção deverá ser alterada de forma a refletir o texto que se segue

[Nome de fantasia] é indicado como tratamento alternativo ou adjuvante na redução dos níveis de triglicéridos em doentes que não tiveram uma resposta adequada a outros tratamentos, como por exemplo, um tratamento com estatina ou fibratos, para:

- *hipertrigliceridemia (hiperlipoproteinemia de tipo IV de Fredrickson);*
- *hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (hiperlipoproteinemia de tipo IIb de Fredrickson).*

[Nome de fantasia] deve ser administrado depois de terem sido tomadas outras medidas, tais como mudanças na alimentação e outros tratamentos não farmacológicos (por exemplo, exercício, redução de peso).

Não foi demonstrado que o tratamento da hiperlipoproteinemia com acipimox resulta na redução da morbidade ou mortalidade cardíaca.

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

O texto que se segue deverá ser inserido na presente secção

O acipimox tem uma estrutura semelhante à do ácido nicotínico. O risco de toxicidade muscular aumenta quando o ácido nicotínico é administrado concomitantemente com uma estatina (ou seja, um inibidor da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A [HMG-CoA]). Num estudo, foi notificada uma maior incidência de miopatia e rabdomiólise em doentes chineses a tomar ácido nicotínico mais laropirant concomitantemente com sinvastatina, em comparação com doentes caucasianos.

B. Folheto informativo

1. O que são as cápsulas [Nome de fantasia] e para que são utilizadas

As informações existentes sobre o medicamento devem ser alteradas (inserção, substituição ou supressão de texto, conforme apropriado) de forma a refletir o texto que se segue

Este medicamento contém acipimox, que é utilizado para tratar distúrbios lipídicos através da redução dos níveis elevados de determinados tipos de gorduras no sangue, os triglicéridos. As cápsulas [Nome de fantasia] devem ser administradas apenas a doentes que não conseguiram corrigir os níveis de triglicéridos através da dieta isolada ou de outras medidas não farmacológicas (perda de peso ou exercícios).

As cápsulas [Nome de fantasia] devem ser administradas como suplemento a outros medicamentos, tais como as “estatinas” ou os “fibratos”, ou como substituição desses medicamentos, nos casos em que esses medicamentos não sejam adequados ou em que não se espere benefícios.

As cápsulas [Nome de fantasia] previnem a libertação de ácidos gordos do tecido adiposo e reduzem os níveis de triglicéridos e de colesterol no sangue.

2. Advertências e precauções

As informações existentes sobre o medicamento devem ser alteradas (inserção, substituição ou supressão de texto, conforme apropriado) de forma a refletir o texto que se segue

- *Este medicamento não é eficaz para todos os distúrbios lipídicos.*
- *Este medicamento não é administrado para prevenir doenças cardíacas.*
- *Informe o seu médico imediatamente, se sentir dores musculares inexplicáveis, hipersensibilidade muscular dolorosa ou fraqueza muscular enquanto estiver a tomar este medicamento.*