

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bulgária	Zentiva k.s. 130 U kabelovn Prague 10237 Czech Republic	Flupizen	100 mg	cápsula	via oral
Estónia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	KATADOLON	100 mg	cápsula	via oral
Alemanha	AbZ-Pharma GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Flupirtinmaleat AbZ 100 mg Kapseln	100 mg	cápsula	via oral
Alemanha	Aliud Pharma GmbH Gottlieb-Daimler-Str. 19 89150 Laichingen Germany	Flupirtinmaleat AL 100 mg Hartkapseln	100 mg	cápsula	via oral
Alemanha	AWD.pharma GmbH & Co. KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Awegal inject	164,5 mg / 3 ml	solução injetável	via intramuscular
Alemanha	AWD.pharma GmbH & Co. KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Katadolon inject	164,5 mg / 3 ml	solução injetável	via intramuscular
Alemanha	AWD.pharma GmbH & Co. KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Katadolon Kinderzäpfchen	75 mg	supositório	via rectal
Alemanha	AWD.pharma GmbH & Co. KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Katadolon Zäpfchen	150 mg	supositório	via rectal

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	AWD.pharma GmbH & Co. KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Trancopal Dolo	100 mg	cápsula	via oral
Alemanha	AWD.pharma GmbH & Co. KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Trancopal Dolo Suppositorien	150 mg	supositório	via rectal
Alemanha	AWD.pharma GmbH & Co. KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Katadolon S long	400 mg	comprimido de libertação prolongada	via oral
Alemanha	AWD.pharma GmbH & Co. KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Katadolon	100 mg	cápsula	via oral
Alemanha	AWD.pharma GmbH & Co. KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Trancolong	400 mg	comprimido de libertação prolongada	via oral
Alemanha	AWD.pharma GmbH & Co. KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Katadolon retard	400 mg	comprimido de libertação prolongada	via oral
Alemanha	AWD.pharma GmbH & Co. KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Flupirtinmaleat Winthrop 400 mg Retardtabletten	400 mg	comprimido de libertação prolongada	via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	CT Arzneimittel GmmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Flupirtinmaleat-CT 100 mg Hartkapsel	100 mg	cápsula	via oral
Alemanha	CT Arzneimittel GmmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Flupin 100 mg Hartkapseln	100 mg	cápsula	via oral
Alemanha	Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH Rigistr. 2 12277 Berlin Germany	Dolokadin einmal täglich	400 mg	comprimido de libertação prolongada	via oral
Alemanha	Hormosan Pharma GmbH Wilhelmshöher Str. 106 60389 Frankfurt Germany	Flupigamma 100 mg Hartkapseln	100 mg	cápsula	via oral
Alemanha	Hormosan Pharma GmbH Wilhelmshöher Str. 106 60389 Frankfurt Germany	Flupirtinmaleat-Hormosan 100 mg Hartkapseln	100 mg	cápsula	via oral
Alemanha	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1 61352 Bad Homburg Germany	Flupigil 100 mg Hartkapseln	100 mg	cápsula	via oral
Alemanha	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1 61352 Bad Homburg Germany	Flupigil 100 mg Hartkapseln	100 mg	cápsula	via oral
Alemanha	Midas Pharma GmbH Rheinstr. 49 55218 Ingelheim Germany	Flupirtinmaleat Midas 100 mg Hartkapseln	100 mg	cápsula	via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Flupirtinmaleat-ratiopharm 100 mg Hartkapsel	100 mg	cápsula	via oral
Alemanha	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Miflumal 100 mg Hartkapseln	100 mg	cápsula	via oral
Alemanha	Vitapharma Generics GmbH Benzstr. 1 61352 Bad Homburg v. d. H. Germany	Flupirtinmaleat Vitapharma 100 mg Hartkapseln	100 mg	cápsula	via oral
Alemanha	Vitapharma Generics GmbH Benzstr. 1 61352 Bad Homburg v. d. H. Germany	Flupivil 100 mg Hartkapseln	100 mg	cápsula	via oral
Alemanha	Vitapharma Generics GmbH Benzstr. 1 61352 Bad Homburg v. d. H. Germany	Flupirtinmaleat Viatrix 100 mg Hartkapseln	100 mg	cápsula	via oral
Alemanha	Winthrop Arzneimittel GmbH Brüningstr. 50 65926 Frankfurt am Main Germany	Flupirtinmaleat Winthrop 100 mg Hartkapseln	100 mg	cápsula	via oral
Alemanha	Winthrop Arzneimittel GmbH Brüningstr. 50 65926 Frankfurt am Main Germany	Flupimal 100 mg Hartkapseln	100 mg	cápsula	via oral
Alemanha	Winthrop Arzneimittel GmbH Brüningstr. 50 65926 Frankfurt am Main Germany	Flupsadim 100 mg Hartkapseln	100 mg	cápsula	via oral
Alemanha	Winthrop Arzneimittel GmbH Brüningstr. 50 65926 Frankfurt am Main Germany	Miphaflumix 100 mg Hartkapseln	100 mg	cápsula	via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Winthrop Arzneimittel GmbH Brüningstr. 50 65926 Frankfurt am Main Germany	Fluporol 100 mg Hartkapseln	100 mg	cápsula	via oral
Alemanha	Winthrop Arzneimittel GmbH Brüningstr. 50 65926 Frankfurt am Main Germany	Flupirtinmaleat Winthrop 100 mg Hartkapseln	100 mg	cápsula	via oral
Hungria	ZENTIVA k.s. Ul. kabelovny 130, Dolní Mecholupy 10237 Prague 10 Czech Republic	Flupizen 100 mg kemény kapszula	100 mg	cápsula	via oral
Itália	MEDA PHARMA S.p.A., Viale Brenta 18, 20139 Milano Italy	EFIRET	100 mg	cápsula	via oral
Letónia	Teva Pharma B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Katadolon 100 mg hard capsules	100 mg	cápsula	via oral
Lituânia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	Katadolon	100 mg	cápsula	via oral
Polónia	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warsaw Poland	Katadolon	100 mg	cápsula	via oral
Portugal	Midas Pharma GmbH Rheinstrasse, 49 55218 Ingelheim Germany	Flupirtina Midas	100 mg	cápsula	via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	Sanofi-Aventis - Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	Flupirtina Winthrop	100 mg	cápsula	via oral
Portugal	Meda Pharma - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro Cultural, 13 1749-066 Lisboa Portugal	Metanor	100 mg	cápsula	via oral
Roménia	Zentiva k.s. U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy 102 37, Praga 10, Czech Republic	FLUPIZEN 100 mg	100 mg	cápsula	via oral
Eslováquia	Zentiva k.s. U Kabelovny 130 102 37 Praha 10 Czech Republic	Flupizen 100 mg tvrdé kapsuly	100 mg	cápsula	via oral
Eslováquia	TEVA Pharmaceuticals Slovakia, s.r.o. Teslova 26 821 02 Bratislava Slovak Republic	Katadolon	100 mg	cápsula	via oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado sujeitas a condições e explicação detalhada para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado sujeitas a condições e explicação detalhada para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

O CMDh teve em conta a recomendação abaixo do PRAC datada de 13 de junho de 2013 relativamente aos medicamentos contendo flupirtina.

1. Resumo da avaliação científica pelo PRAC dos medicamentos contendo flupirtina

A flupirtina é um SNEPCO (“selective neuronal potassium channel opener”) cujo modo de funcionamento consiste em reduzir a atividade elétrica excessiva que conduz a diversos estados dolorosos. Funciona também como um antagonista funcional dos recetores NMDA (N-metil-D-aspartato).

A flupirtina está autorizada na União Europeia desde 1984 como um analgésico alternativo aos opioides e aos fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) para o tratamento da dor aguda e crónica (como as tensões musculares dolorosas, cefaleias de tipo tensão, dor cancerosa, dismenorreia e dor na sequência de traumatismo, cirurgia ou lesões ortopédicas).

A flupirtina está disponível na forma de cápsulas de libertação imediata de 100 mg, comprimidos de libertação modificada de 400 mg, supositórios de 75 mg e 150 mg e como solução injetável (100 mg). Globalmente, as formulações orais e em supositórios estão indicadas para o tratamento da dor aguda e crónica, ao passo que a solução injetável está indicada para o uso a curto prazo na dor aguda, como a dor no pós-operatório. A dose diária definida (DDD) pela OMS para a flupirtina oral é de 400 mg. A dose diária máxima não deve exceder 600 mg. Globalmente, recomenda-se que a duração do tratamento seja estabelecida individualmente pelo prescritor.

Atualmente, os medicamentos contendo flupirtina estão aprovados em 11 Estados-Membros (EM) da União, sujeitos a receita médica: Alemanha, Bulgária, Estónia, Eslováquia, Hungria, Itália, Letónia, Lituânia, Polónia, Portugal e Roménia. As cápsulas de libertação imediata de 100 mg estão disponíveis em todos os EM. Outras dosagens e formas farmacêuticas estão disponíveis apenas na Alemanha.

A exposição dos doentes à flupirtina era superior na Alemanha e aumentou progressivamente de 7,9 milhões DDD em 2001 para 28,1 milhões DDD em 2011. Os comprimidos de libertação modificada de 400 mg, apesar de só estarem autorizados neste país, constituem a formulação mais prescrita na União desde 2007.

A autoridade nacional competente da Alemanha (BfArM) identificou um número crescente de reações de hepatotoxicidade (provavelmente idiossincráticas) notificadas em associação com a flupirtina. Um total de 330 distúrbios hepáticos e biliares foi notificado no período pós-comercialização no mercado, 49 dos quais envolveram insuficiência hepática e 15 tiveram um resultado fatal ou resultaram em transplante hepático. Os ensaios clínicos publicados não apresentaram notificações de insuficiência hepática. Contudo, três estudos publicados^{1,2,3}

¹ Li C, Ni J, Wang Z et al. *Analgesic efficacy and tolerability of flupirtine vs. tramadol in patients with subacute low back pain: a double-blind multicentre trial*. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(12):3523-3530;

² Michel MC, Radziszewski P, Falconer C, Marschall-Kehrel D, Blot K. *Unexpected frequent hepatotoxicity of a prescription drug, flupirtine, marketed for about 30 years*. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2012;73(5):821-825;

³ Uberall MA, Mueller-Schwefe GH, Terhaag B. *Efficacy and safety of flupirtine modified release for the management of moderate to severe chronic low back pain: results of SUPREME, a prospective randomized,*

notificaram níveis elevados das transaminases em 3%, 31% e 58,6%, respetivamente, dos doentes tratados com flupirtina. Uma outra publicação⁴ descreveu seis casos de lesão hepática induzida por flupirtina, incluindo um que implicou um transplante hepático.

Tendo por base as questões de segurança acima expostas e na sequência de evidências atuais da eficácia da flupirtina no tratamento da dor crónica e aguda, a BfArM considerou que a relação risco-benefício não era favorável no tratamento da dor crónica e que era potencialmente favorável na dor aguda sujeita a uma implementação eficaz das medidas de minimização dos riscos (por exemplo, duração limitada do tratamento, monitorização hepática regular) e, por conseguinte, em 28 de fevereiro de 2013, iniciou um procedimento urgente na União nos termos do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE.

O PRAC reviu os dados fornecidos pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado e outros intervenientes de estudos clínicos e não clínicos, estudos epidemiológicos, notificações espontâneas e literatura publicada.

Globalmente, desde 1999, foram tratados 11,8 milhões de doentes com medicamentos contendo flupirtina.

Segurança clínica

Até 28 de março de 2013, de acordo com a base de dados de segurança do titular da AIM líder do mercado, foi notificado um total de 570 casos hepáticos causados por flupirtina, graves (421) e não graves (149). A maioria dos casos foram notificações de enzimas hepáticas aumentadas, icterícia, hepatite ou insuficiência hepática.

A taxa de notificação de casos hepáticos com a flupirtina (independentemente da causalidade) é de 15,2 casos/100 000 doentes-anos (com base numa exposição de 893 000 doentes todos os anos).

Durante o período que decorreu de 1999 a março de 2013, foi identificado um total de 136 notificações de lesão hepática induzida por flupirtina (lesão hepática induzida por medicamentos, necrose hepática, insuficiência hepática, incluindo casos fatais) no âmbito da notificação espontânea e literatura, incluindo 15 casos com resultado fatal.

O período de tempo até ao início da insuficiência hepática observada no âmbito da notificação espontânea foi de 25% para cada um dos casos após 2-3 semanas, após 3-8 semanas, após 8-13 semanas e após >13 semanas (estavam disponíveis informações relacionadas com o período de tempo até ao início em 35 casos, num total de 49 casos). Os casos de transplante hepático ou os casos fatais resultantes da insuficiência hepática foram observados após 3 a 5 semanas de tratamento em 25% dos casos, e os restantes após 60 dias de tratamento (só estão disponíveis informações de 8 casos, num total de 15 casos fatais).

Tanto os dados da literatura como os dados dos ensaios clínicos aleatorizados⁴ apresentaram um aumento dos marcadores para a insuficiência hepatobiliar associado ao tratamento com a flupirtina. Os casos possíveis relacionados com o tratamento com a flupirtina, e com repetição da provocação notificada, sofreram uma recorrência ou um agravamento dos sintomas em 93% dos casos. Reconhece-se que a maioria dos casos incluiu medicação concomitante conhecida pelo potencial para reações adversas hepáticas e que a associação de inibidores da COX-2 ou AINE com a flupirtina pode aumentar significativamente a gravidade das reações hepatobiliares.

double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group phase IV study. Curr Med Res Opin 2012; 28(10):1617-1634;

⁴ Puls F, Agne C, Klein F et al. *Pathology of flupirtine-induced liver injury: a histological and clinical study of six cases.* Virchows Arch 2011; 458(6):709-16;

O PRAC registou que, com base nas características clínicas e histológicas, a hepatotoxicidade da flupirtina pode ser imunomediada e que a hepatotoxicidade associada ao tratamento com a flupirtina pode ser uma reação adversa medicamentosa de tipo B ou idiossincrática.

Com base nos dados atualmente disponíveis conforme descrito acima, o PRAC concluiu que a flupirtina está associada a um risco aumentado de hepatotoxicidade. Considerando que, até agora, não foram identificados casos de hepatotoxicidade nas duas primeiras semanas de tratamento, incluindo casos com resultado fatal ou casos que resultaram em transplante hepático, o PRAC concluiu que a utilização da flupirtina deveria ser restringida a um máximo de duas semanas de tratamento.

Adicionalmente, o tratamento com a flupirtina não é recomendado em doentes com doença hepática pré-existente ou em que a flupirtina é tomada de forma concomitante com outra medicação conhecida por causar lesão hepática induzida por medicamentos. Adicionalmente, a função hepática deve ser mantida sob monitorização apertada, ou seja, semanalmente durante o tratamento com a flupirtina, o qual deve ser descontinuado com o surgimento de sintomas e sinais de distúrbios hepáticos.

Eficácia clínica

São muito limitados os dados relativos à eficácia da flupirtina na dor crónica. A maioria dos estudos apresentados centra-se apenas no tratamento da dor num uso a curto prazo, sendo que o controlo da dor crónica se destina a um uso a longo prazo na maior parte dos casos. Os dois estudos clínicos a longo prazo apresentados (disponibilizados desde a concessão da Autorização de Introdução no Mercado) não foram controlados e abordaram a utilização da flupirtina ao longo de um estudo num período de 2 - 6 meses⁵ e de um ano^{6,7}.

De facto, os estudos de eficácia disponíveis abrangem períodos máximos de 8 semanas.

O PRAC registou também que, de acordo com os conhecimentos científicos atuais, incluindo a Nota diretriz relativa à investigação clínica de medicamentos para o tratamento da dor nociceptiva (CPMP/EWP/612/00), são necessários dados clínicos de pelo menos 3 meses para o tratamento da lombalgia crónica ligeira a moderadamente grave. Isto é particularmente importante no que se refere ao modelo de lombalgia, devido à esperada taxa elevada de remissão espontânea.

Por conseguinte, o PRAC considerou que os medicamentos contendo flupirtina apresentam apenas uma eficácia muito limitada no tratamento da dor crónica. Considerando a hepatotoxicidade e a eficácia muito limitada, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício para os medicamentos contendo flupirtina no tratamento da dor crónica deixou de ser favorável.

O PRAC considerou que, nos estudos sobre a utilização a curto prazo, a eficácia da flupirtina na dor aguda foi, pelo menos, comparável à dos medicamentos de comparação. O PRAC considera que existem evidências suficientes sobre a eficácia na indicação da dor (ligeira, moderada e grave) aguda (nociceptiva).

⁵ Herrmann WM: *Investigation of the long-term tolerability of the analgesic flupirtine in patients who require analgesics regularly over a long period of time. – Open trial over 6 months or 8 weeks.* Degussa-Report No. D-09998 / 75 101

⁶ Herrmann WM: *Final report: Investigation of the long-term tolerability of the analgesic flupirtine in patients who require analgesics regularly over long periods of time. Open study over 12 months, single blind subsequent observation period of 14 days (including an „Additional evaluation about a group of very old patients > 80 years“)* Degussa-Report No. D-09998 / 75 057 C, (para publicação, ver também abaixo)

⁷ Herrmann WM, Hiersemenzel R, Aigner M et al.: *Die Langzeitverträglichkeit von Flupirtin. Offene multizentrische Studie über ein Jahr.* Fortschr. Med. 111 (1993) 46-50

Medidas de minimização dos riscos

Enquanto parte das medidas de minimização dos riscos, o PRAC recomendou alterações nos termos da informação do medicamento para todos os medicamentos contendo flupirtina. As alterações destinam-se a refletir a utilização restrita por um período máximo de duas semanas de tratamento e, conseqüentemente, apenas para utilização na dor aguda e quando o uso de outros analgésicos é contraindicado.

Destinando-se também à minimização do risco de hepatotoxicidade associado à flupirtina, deve proceder-se a uma monitorização regular da função hepática durante o tratamento, e o seu uso é contraindicado nos doentes com doença hepática pré-existente. Adicionalmente, a frequência do aumento dos marcadores hepatobiliares observado em estudos clínicos causou uma frequência mais elevada de ocorrência destas reações adversas medicamentosas e, por conseguinte, a alterações nos termos da informação dos medicamentos relativamente a este aspeto.

O texto exato recomendado pelo PRAC para as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento (RCM) e do Folheto Informativo (FI) pode ser consultado no Anexo III da presente recomendação.

Tendo em conta os riscos de hepatotoxicidade, o PRAC considerou ser necessário recomendar medidas adicionais de minimização dos riscos para garantir uma utilização segura e eficaz na dor aguda.

O PRAC recomendou também a apresentação anual de Relatórios Periódicos de Segurança.

O PRAC aprovou uma Comunicação Direta aos Médicos e Profissionais de Saúde (DHPC) destinada tanto a comunicar a estes últimos o resultado da presente revisão, em particular a indicação restrita e a duração máxima de utilização, como a realçar o risco de hepatotoxicidade e as medidas necessárias para minimizar este risco.

O PRAC acordou também a necessidade de apresentação de um plano de gestão dos riscos em conjunto com um protocolo para um estudo de utilização do medicamento (DUS) destinado a caracterizar as práticas de prescrição durante a utilização clínica típica em grupos representativos de prescritores.

Adicionalmente, o PRAC solicitou a apresentação do protocolo de um estudo PASS (estudo de segurança pós-autorização) no âmbito da apresentação do plano de gestão dos riscos, para avaliar a eficácia das atividades de minimização dos riscos.

Por último, são necessários materiais educacionais para informar com clareza os prescritores e os doentes quanto ao risco de hepatotoxicidade associado à flupirtina e quanto às medidas necessárias para minimizar os riscos. O PRAC solicitou que estas fossem submetidas no âmbito do plano de gestão dos riscos.

Relação risco-benefício

Com base nos dados atualmente disponíveis conforme descrito acima, o PRAC concluiu que a flupirtina está associada a um risco aumentado de hepatotoxicidade. Considerando que, até agora, não foram identificados casos de hepatotoxicidade nas duas primeiras semanas de tratamento, incluindo casos com resultado fatal ou casos que resultaram em transplante hepático, o PRAC concluiu que a utilização da flupirtina deveria ser restringida a um máximo de duas semanas. Com base nisto e na eficácia muito limitada da flupirtina no tratamento da dor crónica, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo flupirtina no tratamento da dor crónica deixou de ser favorável.

No caso do tratamento da dor aguda, o PRAC recomendou que o benefício continua a ser superior ao risco de hepatotoxicidade quando o tratamento com outros analgésicos (por exemplo, fármacos

anti-inflamatórios não esteroides ou opioides fracos) é contraindicado. Para garantir uma relação risco-benefício favorável nesta indicação, o PRAC concluiu que o tratamento deveria ser restringido a, no máximo, 2 semanas.

Adicionalmente, o tratamento com a flupirtina é contraindicado em doentes com doença hepática pré-existente ou em que a flupirtina é tomada de forma concomitante com outra medicação conhecida por causar lesão hepática induzida por medicamentos. Mais ainda, a função hepática deve ser mantida sob monitorização regular, ou seja, semanalmente durante o tratamento com a flupirtina, o qual deve ser descontinuado com o surgimento de sintomas e sinais de distúrbios hepáticos. Adicionalmente, o PRAC concordou com atividades de farmacovigilância e medidas de minimização dos riscos adicionais.

Conclusão geral e condições para as Autorizações de Introdução no Mercado

Depois de considerar todos os dados apresentados pelos titulares das AIM por escrito e no decorrer da explicação oral, o PRAC concluiu que:

- a. os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado devem promover um estudo de segurança pós-autorização, juntamente com a avaliação de seguimento dos resultados desse estudo;
- b. os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado devem implementar medidas de minimização dos riscos;
- c. as Autorizações de Introdução no Mercado devem ser alteradas.

O PRAC considerou ser necessária uma Comunicação direta aos médicos e profissionais de saúde (DHPC) para comunicar o resultado da presente revisão.

O PRAC recomendou também que o titular da AIM apresentasse um plano de gestão dos riscos (RMP) completo dentro de um período de tempo específico. Deve ser também submetido, enquanto parte do RMP, o protocolo do estudo de utilização do medicamento que caracterize as práticas de prescrição para os medicamentos durante o uso clínico típico em grupos representativos de prescritores e que avalie os principais motivos da prescrição.

O PRAC concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo flupirtina no tratamento da dor aguda permanece favorável, sujeita às restrições, advertências, outras alterações na informação do medicamento, atividades de farmacovigilância adicionais e medidas de minimização dos riscos adicionais acordadas.

Relativamente ao tratamento da dor crónica, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício nesta indicação deixou de ser favorável.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que

- O PRAC teve em conta o procedimento efetuado nos termos do Artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE, para os medicamentos contendo flupirtina;
- O PRAC reviu todos os dados disponíveis derivados de estudos clínicos e não clínicos, estudos epidemiológicos, notificações espontâneas e literatura publicada sobre a segurança e eficácia dos medicamentos contendo flupirtina, bem como as informações apresentadas pelos intervenientes, sobretudo no que se refere ao risco de hepatotoxicidade.
- O PRAC considera que os dados relativos à segurança fornecem evidências de um risco aumentado de hepatotoxicidade, incluindo casos com resultado fatal ou casos que resultaram em transplante hepático quando a duração do tratamento é superior a 2 semanas.
- O PRAC considerou que os medicamentos contendo flupirtina apresentam apenas uma eficácia muito limitada no tratamento da dor crónica. Considerando a hepatotoxicidade e a eficácia muito limitada, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício para os medicamentos contendo flupirtina no tratamento da dor crónica deixou de ser favorável.
- O PRAC concluiu que, tendo em conta os dados de segurança atualmente disponíveis, para manter uma relação risco-benefício favorável no tratamento da dor aguda, a duração do tratamento dos medicamentos contendo flupirtina deve ser restringida a 2 semanas e contraindicado nos doentes com doença hepática pré-existente. Adicionalmente, a função hepática dos doentes deve ser monitorizada após cada semana de tratamento completo, e este deve ser suspenso se surgirem sinais de problemas hepáticos.
- O PRAC também concluiu serem necessárias medidas adicionais de minimização dos riscos, como informações destinadas aos doentes e profissionais de saúde. Acordou-se uma comunicação direta aos médicos e profissionais de saúde, juntamente com os prazos para a distribuição e a necessidade de realizar um estudo de segurança pós-autorização e um estudo de utilização do medicamento.

Consequentemente, o PRAC concluiu que, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, a relação risco-benefício dos medicamentos contendo flupirtina no tratamento da dor crónica não é favorável.

O PRAC concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo flupirtina continua a ser favorável no tratamento da dor aguda, sujeita às restrições, contraindicações, advertências, outras alterações na informação do medicamento e medidas de minimização dos riscos adicionais acordadas.

O PRAC, nos termos do n.º 3 do artigo 107.º-J da Diretiva 2001/83/CE, recomendou por maioria que

- a. os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado devem promover um estudo de segurança pós-autorização, juntamente com a avaliação de seguimento dos resultados desse estudo, bem como um estudo de utilização do medicamento (ver Anexo IV – Condições das Autorizações de Introdução no Mercado);
- b. os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado devem implementar medidas de minimização dos riscos;

- c. as Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo acetato de flupirtina (ver Anexo I) devem ser alteradas (de acordo com as alterações na informação do medicamento apresentadas no Anexo III).

2. Explicação detalhada para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concordou com a globalidade das conclusões científicas e dos fundamentos para recomendação. Contudo, o CMDh considerou serem necessárias alterações ao texto proposto na secção 2 do FI, que refletissem com precisão as alterações recomendadas pelo PRAC à secção 4.3 «Contraindicações» do RCM.

Por conseguinte, o CMDh reformulou o texto desta secção, do seguinte modo:

2. O que precisa de saber antes de utilizar < nome do medicamento >

[O texto abaixo deve ser introduzido nas secções relevantes]

[Formas farmacêuticas orais e supositórios]

Não <tome> <utilize> <Nome do medicamento> se:

- sofre de doença hepática pré-existente
- sofre de alcoolismo
- utiliza de forma concomitante outros medicamentos conhecidos por causarem lesão hepática induzida por medicamentos.

[Solução injetável (i.m.)]

Não utilize <nome do medicamento> se:

- sofre de doença hepática pré-existente
- sofre de alcoolismo
- utiliza de forma concomitante outros medicamentos conhecidos por causarem lesão hepática induzida por medicamentos.

[...]

Advertências e precauções

[Todas as formas farmacêuticas]

O seu médico testará a sua função hepática semanalmente durante o tratamento com <Nome do medicamento> porque foram notificados casos de níveis aumentados de enzimas hepáticas, hepatite e insuficiência hepática em associação com a terapêutica com flupirtina. Se os testes da função hepática apresentarem resultados patológicos, o seu médico pedir-lhe-á que suspenda imediatamente a toma/utilização de <Nome do medicamento>.

Se observar quaisquer sintomas que possam ser indicativos de lesão hepática durante o tratamento com <Nome do medicamento> (por exemplo, perda de apetite, náuseas, vômitos, desconforto abdominal, fadiga, urina escura, icterícia, prurido), deve suspender a toma/utilização de <Nome do medicamento> e consultar de imediato um médico no caso da ocorrência de algum destes sintomas.

[...]

Posição do CMDh

O CMDh, depois de considerar a recomendação do PRAC datada de 13 de junho de 2013, e nos termos do n.º 1 e 2 do artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE, adotou uma posição quanto à alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo flupirtina relativamente aos quais as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo se encontram estabelecidas no Anexo III, sujeitas às condições referidas no Anexo IV.

ANEXO III

ALTERAÇÕES ÀS SECÇÕES RELEVANTES DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DO FOLHETO INFORMATIVO

Nota:

O resumo das características do medicamento e o folheto informativo podem necessitar de ser subsequentemente atualizados pelas autoridades nacionais competentes, em conexão com o Estado Membro de referência, se adequado

A. Resumo das características do medicamento (RCM)

< ▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.>

4.1 Indicações terapêuticas

[As indicações atualmente aprovadas devem ser eliminadas e substituídas pelas seguintes:]

[Formas farmacêuticas orais e supositórios]

Tratamento de dor aguda em adultos.

<Nome de Fantasia> apenas deve ser utilizado se o tratamento com outros analgésicos (por exemplo, anti-inflamatórios não esteróides, opióides fracos) estiver contraindicado.

[Solução injetável (i.m.)]

Para aplicação de dose única em adultos com dor pós-operatória. Caso seja necessária uma duração de utilização mais prolongada, estão disponíveis outras formas farmacêuticas.

<Nome de Fantasia> apenas deve ser utilizado se o tratamento com outros analgésicos (por exemplo, anti-inflamatórios não esteróides, opióides fracos) estiver contraindicado.

4.2 Posologia e modo de administração

[O texto abaixo deve ser inserido nesta secção]

[...]

[forma farmacêutica de libertação imediata, 100 mg, supositórios]

A flupirtina deve ser administrada na dose eficaz mínima durante o menor tempo necessário para alcançar a analgesia adequada.

A duração do tratamento não deve ultrapassar 2 semanas.

[...]

População pediátrica

A segurança e eficácia de flupirtina em crianças e adolescentes não foram ainda estabelecidas.

<Nome de Fantasia> não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

[forma farmacêutica de libertação modificada, 400 mg]

A flupirtina deve ser administrada durante o menor tempo necessário para alcançar a analgesia adequada.

A duração do tratamento não deve ultrapassar 2 semanas.

[...]

População pediátrica

A segurança e eficácia de flupirtina em crianças e adolescentes não foram ainda estabelecidas.

<Nome de Fantasia> não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

[Solução injetável (i.m.)]

População pediátrica

A segurança e eficácia de flupirtina em crianças e adolescentes não foram ainda estabelecidas.

<Nome de Fantasia> não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

[...]

4.3 Contraindicações

[O texto abaixo deve ser inserido nesta secção]

[...]

[**Formas farmacêuticas orais e supositórios**]

Os doentes com doença hepática preexistente ou abuso de álcool não devem tomar <Nome de Fantasia>.

A utilização concomitante de flupirtina com outros fármacos conhecidos por causar lesões hepáticas induzidas por fármacos deve ser evitada (ver secção 4.5).

[**Solução injetável (i.m.)**]

<Nome de Fantasia> não deve ser utilizado em doentes com doença hepática preexistente ou abuso de álcool.

A utilização concomitante de flupirtina com outros fármacos conhecidos por causar lesões hepáticas induzidas por fármacos deve ser evitada (ver secção 4.5).

[...]

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[O texto abaixo deve ser inserido nesta secção]

[...]

[**Todas as formas farmacêuticas**]

Devem ser realizados testes da função hepática, a intervalos semanais, durante o tratamento com <Nome de Fantasia> dado que foram notificados casos de aumento dos níveis das enzimas hepáticas, hepatite e insuficiência hepática associados à terapêutica com flupirtina.

Caso se verifiquem testes anormais da função hepática ou sintomas clínicos consistentes com doença hepática, o tratamento com <Nome de Fantasia> deve ser descontinuado.

Os doentes devem ser aconselhados a permanecer vigilantes para o surgimento de quaisquer sintomas compatíveis com lesões hepáticas durante o tratamento com <Nome de Fantasia> (por exemplo, perda de apetite, náuseas, vômitos, dor abdominal, fadiga, urina escura, icterícia, prurido) e a descontinuar a administração de <Nome de Fantasia> e a procurar imediatamente aconselhamento médico caso detetem qualquer um desses sintomas.

[...]

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

[O texto abaixo deve ser inserido nesta secção]

[...]

[**Todas as formas farmacêuticas**]

A utilização concomitante de flupirtina com outros fármacos conhecidos por causar lesões hepáticas induzidas por fármacos deve ser evitada (ver secção 4.3).

[...]

4.8 Efeitos indesejáveis

[O texto abaixo deve ser inserido nesta secção]

[...]

[Todas as formas farmacêuticas]

Afeções hepatobiliares:

Muito frequentes: Aumento das transaminases.

Desconhecido: Hepatite, insuficiência hepática.

[...]

[O texto abaixo deve ser inserido no final desta secção]

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)*.

*[*For the printed materials: No reference to the Appendix V should be included in the printed materials. The above grey-shaded terms will only appear in the published version of the approved product information annexes on EMA's website. The actual details of the national reporting system (as listed within the Appendix V) of the concerned Member State(s) shall be displayed on the printed version. Linguistic adjustments may also be necessary depending on the grammatical rules of the languages used.]*

B. Folheto Informativo

< ▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.>

1. O que é <nome de fantasia> e para que é utilizado

[Esta secção deve substituir qualquer outra existente e deve ter a seguinte redação:]

[Formas farmacêuticas orais e supositórios]

Tratamento de dor aguda em adultos.

<Nome de fantasia> apenas deverá ser utilizado se o tratamento com outros analgésicos for contraindicado.

[Solução injetável (i.m.)]

Para aplicação de dose única em adultos com dor pós-operatória. Caso seja necessária uma duração de utilização mais prolongada, estão disponíveis outras formas farmacêuticas.

<Nome de fantasia> apenas deverá ser utilizado se o tratamento com outros analgésicos for contraindicado.

2. O que precisa de saber antes de utilizar <nome de fantasia>

[O texto abaixo deve ser inserido nas secções relevantes]

[Formas farmacêuticas orais e supositórios]

Não <tome> <utilize> <Nome de fantasia> se:

- sofre de doença de fígado preexistente
- sofre de alcoolismo
- utiliza concomitantemente outros medicamentos conhecidos por causar lesões hepáticas induzidas por fármacos.

[Solução injetável (i.m.)]

Não utilize <Nome de fantasia> se:

- sofre de doença de fígado preexistente
- sofre de alcoolismo
- utiliza concomitantemente outros medicamentos conhecidos por causar lesões hepáticas induzidas por fármacos.

[...]

Advertências e precauções

[Todas as formas farmacêuticas]

O seu médico irá realizar testes da função hepática todas as semanas durante o tratamento com <Nome de Fantasia> dado que foram notificados casos de aumento dos níveis das enzimas hepáticas, hepatite e insuficiência hepática associados à terapêutica com flupirtina. Se os testes da função hepática apresentarem resultados patológicos, o seu médico irá pedir-lhe para descontinuar imediatamente a ingestão/utilização de <Nome de Fantasia>.

Se detetar qualquer sintoma que possa indicar uma lesão hepática durante o tratamento com <Nome de Fantasia> (por exemplo, perda de apetite, náuseas, vômitos, desconforto abdominal, fadiga, urina escura, icterícia, prurido) tem de descontinuar a ingestão/utilização de <Nome de Fantasia> e procurar imediatamente aconselhamento médico caso ocorra qualquer um desses sintomas.

[...]

3. Como tomar <nome de fantasia>

[O texto abaixo deve ser inserido nas secções relevantes]

[...]

[forma farmacêutica de libertação imediata, 100 mg, supositórios]

A flupirtina deve ser utilizada na dose eficaz mínima durante o menor tempo necessário para alcançar o alívio da dor adequado.

A duração do tratamento não deve ultrapassar 2 semanas.

[...]

Utilização em crianças e adolescentes

A segurança e eficácia de flupirtina em crianças e adolescentes não foram ainda estabelecidas.

<Nome de Fantasia> não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

[forma farmacêutica de libertação modificada, 400 mg]

A flupirtina deve ser utilizada durante o menor tempo necessário para alcançar o alívio da dor adequado.

A duração do tratamento não deve ultrapassar 2 semanas.

[...]

Utilização em crianças e adolescentes

A segurança e eficácia de flupirtina em crianças e adolescentes não foram ainda estabelecidas.

<Nome de Fantasia> não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

[Solução injetável (i.m.)]

Utilização em crianças e adolescentes

A segurança e eficácia de flupirtina em crianças e adolescentes não foram ainda estabelecidas.

<Nome de Fantasia> não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

[...]

4. Efeitos secundários possíveis

[...]

[Todas as formas farmacêuticas]

Afeções hepatobiliares:

Muito frequentes: Aumento das enzimas hepáticas

Frequência desconhecida: Hepatite, insuficiência hepática

[...]

[O texto abaixo deve ser inserido no final desta secção]

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu <médico> <,> <ou> <farmacêutico> <ou enfermeiro>. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V*. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

[*For the printed materials: No reference to the Appendix V should be included in the printed materials. The above grey-shaded terms will only appear in the published version of the approved product information annexes on EMA's website. The actual details of the national reporting system (as listed within the Appendix V) of the concerned Member State(s) shall be displayed on the printed version. Linguistic adjustments may also be necessary depending on the grammatical rules of the languages used.]

Anexo IV

Condições para as Autorizações de Introdução no Mercado

Condições para as Autorizações de Introdução no Mercado

As autoridades nacionais competentes do(s) Estado(s)-Membro(s) ou do(s) Estado(s)-Membro(s) de referência, se aplicáveis, devem assegurar que as seguintes condições são satisfeitas pelo(s) titular(es) da(s) AIM:

Condições	Data
O(s) titular(es) da(s) AIM deve(m) submeter os elementos principais (incluindo esboço de DUS, PASS e materiais educacionais) de um plano de gestão dos riscos no formato da UE.	Um período de 3 meses desde a decisão da CE
O(s) titular(es) da(s) AIM deve(m) apresentar o próximo PSUR anual até:	10 de abril de 2014 (DLP: 22 de janeiro de 2012)
O(s) titular(es) da(s) AIM deve(m) fornecer, no âmbito da apresentação plano de gestão dos riscos, um protocolo para o estudo de utilização do medicamento para caracterizar as práticas de prescrição para o medicamento durante o uso clínico típico em grupos representativos de prescritores e para avaliar os principais motivos da prescrição. Relatório final do estudo até:	Um período de 18 meses desde a decisão da CE
O(s) titular(es) da(s) AIM deve(m) fornecer um protocolo de um estudo PASS no âmbito da apresentação do plano de gestão dos riscos, para avaliar a eficácia das atividades de minimização dos riscos. Relatório final do estudo até:	Um período de 18 meses desde a decisão da CE
O(s) titular(es) da(s) AIM deve(m) fornecer, no âmbito do plano de gestão dos riscos, material educacional para prescritores e doentes. Este será incluído no plano de gestão dos riscos, realçando os riscos, as advertências e a monitorização da hepatotoxicidade	Esboço dos materiais educacionais num período de 3 meses desde a decisão da CE