



Ministério da Saúde

**DELIBERAÇÃO N.º 340 /CA/2006**

O Conselho de Administração do INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, considerando que:

A Comissão Europeia proferiu a Decisão n.º C (2006) 3642, de 4 de Agosto de 2006, (doravante "a Decisão"), através da qual determinou a alteração das autorizações nacionais de introdução no mercado dos medicamentos para uso humano, constantes do seu Anexo I, com base nas conclusões científicas que constam do Anexo II da Decisão;

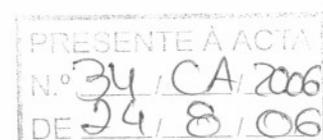
De acordo com a Decisão, a referida alteração das autorizações nacionais de introdução no mercado consiste nas alterações às secções relevantes do resumo das características do medicamento e da implementação de condições de autorização de introdução no mercado, nos termos constantes no Anexo III da Decisão;

Na sequência da apresentação de diversos pedidos de autorização de introdução no mercado de "Neurontin e designações associadas", nos termos da Directiva 2001/83/CE, os Estados-Membros adoptaram decisões divergentes respeitantes à autorização destes medicamentos. Em 21 de Outubro de 2004, a República Italiana submeteu uma questão ao Comité dos Medicamentos de Uso Humano ao abrigo do nº1 do artigo 30º da Directiva 2001/83/CE.

A avaliação científica efectuada pelo CHMP, cujas conclusões figuram do Anexo II da Decisão C(2006) 3642, de 4 de Agosto de 2006, permite concluir que as decisões divergentes dos Estados-Membros relativas à introdução no mercado de medicamentos devem ser harmonizadas. Apresentam-se, em seguida, um resumo das suas conclusões:

Relativamente às questões não-clínicas, embora a gabapentina esteja estruturalmente relacionada com o neurotransmissor GABA (ácido

*re*





Ministério da Saúde

gamaminobutírico), o seu mecanismo de acção permanece desconhecido, não tendo sido identificadas questões relevantes durante o seu procedimento.

Também não foram identificadas questões significativas no que se refere à qualidade, tendo sido completadas as informações farmacêuticas exceptuando as secções nacionais.

Assim, os principais pontos de análise foram as questões relativas à eficácia e à segurança e, por consequência, a razão benefício/risco.

• Questões relativas à eficácia

Está bem estabelecido o uso terapêutico da gabapentina como terapêutica coadjuvante para a epilepsia, no tratamento de crises parciais, com e sem generalização secundária, em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade, inclusive. O CHMP consentiu que a indicação não deverá limitar-se aos doentes refractários à medicação standard.

Relativamente à indicação para a dor, a análise das informações anteriormente disponíveis e a análise dos resultados do estudo clínico multicêntrico e controlado por placebo levado a cabo recentemente sustentam a utilização do Neurontin no tratamento da nevralgia pós-herpética e da neuropatia periférica diabética dolorosa. Além disso, os dados clínicos suportam a dose inicial, o programa de titulação e a dosagem diária máxima total de 3 600 mg administradas em três doses.

Por conseguinte, foi aprovada a proposta dos titulares da AIM no sentido de uma redacção harmonizada, a saber: "A gabapentina está indicada no tratamento da dor neuropática periférica, como por exemplo neuropatia diabética dolorosa e nevralgia pós-herpética em adultos."

Relativamente à epilepsia, debateu-se a indicação como terapêutica coadjuvante em crianças a partir dos 3 anos de idade, inclusive, bem como a indicação como monoterapia. Um ensaio clínico sobre o tratamento coadjuvante de crises parciais em crianças com idades compreendidas entre os 3 e os 12 anos, revelou uma diferença numérica, embora não significativa do ponto de vista estatístico, na taxa de resposta de 50% favorável ao grupo da gabapentina, comparativamente ao placebo. Análises adicionais post-hoc das taxas de resposta por idade não revelaram um efeito estatisticamente significativo da idade, tanto sob a forma de variável contínua como dicotómica (grupos etários 3-5 e 6-12 anos). Apesar destes resultados modestos, considerando o perfil de segurança adequado e a necessidade médica nesta população pediátrica, o CHMP aprovou a seguinte indicação:

LC



Ministério da Saúde

“A gabapentina está indicada como terapêutica coadjuvante no tratamento de crises parciais, com e sem generalização secundária, em adultos e crianças a partir dos 6 anos de idade, inclusive (ver secção 5.1).” Na secção 5.1 foi introduzida uma actualização dos dados de eficácia relativamente a crianças.

Além disso, os titulares da AIM, através de uma declaração de compromisso, confirmaram a intenção de apresentar em toda a UE uma formulação pediátrica líquida, a fim de proporcionar uma forma de dosagem mais adequada às crianças.

No que se refere à indicação na epilepsia como monoterapia, com base nos estudos publicados, o CHMP considerou que, embora não sejam estatisticamente relevantes para todos os estudos, os 24 resultados eram suficientemente consistentes para sustentar a eficácia e a segurança clínicas da gabapentina como monoterapia.

Por conseguinte, o CHMP aprovou a seguinte indicação:

“A gabapentina está indicada como monoterapia no tratamento de crises parciais, com e sem generalização secundária, em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade, inclusive.”

A posologia deverá ser adaptada individualmente, consoante a resposta e a tolerabilidade.

- Questões relacionadas com a segurança

Com base nas informações disponíveis e na investigação da literatura de referência, não foram encontradas questões de segurança relevantes associadas à administração da gabapentina. Contudo, foram introduzidas diversas alterações ao RCM.

Os efeitos indesejáveis mais comuns observados em ensaios clínicos consistiam em sonolência, tonturas, ataxia, fadiga, febre e infecção viral. A sonolência, o edema periférico e a astenia podem ser mais frequentes nas pessoas idosas. Adicionalmente, não se recomendam as tentativas de retirar os anti-epilépticos concomitantes no tratamento de doentes refractários a tomar mais do que um antiepiléptico, a fim de alcançar a monoterapia com gabapentina, uma vez que se prevê uma reduzida taxa de sucesso, tal como com outros anti-epilépticos. Por fim, em crianças, são frequentemente relatados casos de comportamento agressivo e hiperquinésias.

A falta de estudos adequados a longo prazo (mais de 36 semanas) com crianças para avaliar o crescimento, a aprendizagem, a inteligência e o desenvolvimento em crianças e adolescentes é mencionada na secção 4.4.

*AC*



Ministério da Saúde

### Considerações relativas a riscos/benefícios

Com base na documentação apresentada pelos titulares da AIM e no debate científico no seio do Comité, o CHMP considerou que a relação risco/benefício do Neurontin e denominações associadas é favorável relativamente a:

#### Epilepsia

A gabapentina está indicada como terapêutica coadjuvante no tratamento de crises parciais, com e sem generalização secundária, em adultos e crianças a partir dos 6 anos de idade, inclusive (ver secção 5.1).

Os titulares da AIM, através de uma declaração de compromisso, confirmaram a intenção de apresentar em toda a UE uma formulação pediátrica líquida, a fim de proporcionar uma forma de dosagem mais adequada às crianças.

A gabapentina está indicada como monoterapia no tratamento de crises parciais, com e sem generalização secundária, em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade, inclusive.

#### Tratamento de dor neuropática periférica

A gabapentina está indicada no tratamento de dor neuropática periférica, como por exemplo neuropatia diabética dolorosa e nevralgia pós-herpética em adultos.

Todas as divergências de opinião foram sanadas.

Considerando que:

- O âmbito do envio à Comissão era a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, dos rótulos e do folheto informativo.
- O Resumo das Características do Medicamento, os rótulos e o folheto informativo propostos pelo titulares da Autorização da Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e no debate científico no seio do CHMP.

O CHMP recomendou as alterações do Resumo das Características do Medicamento, dos Rótulos e do Folheto Informativo, conforme definido no Anexo III do parecer do CHMP do parecer do CHMP relativamente ao Neurontin e denominações associadas (ver Anexo I do parecer).

AC



Ministério da Saúde

deliberou o seguinte:

1. Os titulares das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos constantes do Anexo I da Decisão, devem nos termos do disposto no n.º 3 do artigo 10.º do Decreto-Lei n.º 85/2004, de 15 de Abril, apresentar ao INFARMED, no prazo de 10 dias a contar da notificação da presente deliberação, uma versão do Resumo das Características do Medicamento revista nos termos do disposto nos Anexos III, e Folheto Informativo adaptado a este.
2. Os titulares das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos essencialmente similares ao medicamento constante do Anexo I da citada Decisão, autorizados ao abrigo das alíneas a) e c) do artigo 7º do Decreto-Lei nº 72/91, de 8 de Fevereiro, devem submeter ao INFARMED, no prazo de 90 dias a contar da publicação da Decisão da Comissão, pedidos de alteração aos termos das autorizações de introdução no mercado para harmonização dos textos aprovados em conformidade com a Decisão da Comissão Europeia (2006) 3642, de 4 de Agosto de 2006.
3. No caso de incumprimento do disposto nos números anteriores, o Conselho de Administração do INFARMED deliberará a revogação ou suspensão pelo prazo de 90 dias das autorizações de introdução no mercado, nos termos previstos na alínea a) do n.º 1 do artigo 15º, do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, alterado pelo Decreto-Lei n.º 272/95, de 23 de Outubro, e na alínea h) do n.º 2 do artigo 10º do Decreto-Lei n.º 495/99, de 18 de Novembro.

NC



Ministério da Saúde

4. A presente deliberação produz efeitos imediatos a contar da sua notificação aos visados, a qual deverá ser efectuada pelo meio mais expedito.

5. Sem prejuízo do referido no ponto anterior, publique-se a presente deliberação na 2ª Série do Diário da República.

Lisboa, 24 AGO. 2006

**O CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO**

PRESIDENTE

Vasco de Jesus Maria

VICE-PRESIDENTE

Hélder Mota Filipe

VICE-PRESIDENTE

Luísa Carvalho

VOGAL

Emília Alves da Silva

VOGAL

Fernando Bello