

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

Em 2013, em consequência de um procedimento urgente na União nos termos do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE (EMEA/H/A-107i/1363), as autorizações de introdução no mercado (AIM) para medicamentos contendo flupirtina foram alteradas para impor restrições e medidas de minimização do risco implementadas tendo em conta o risco de lesões hepáticas. Em 2017, os resultados dos estudos observacionais impostos como desfecho deste procedimento urgente na União indicaram um baixo grau de cumprimento dos termos autorizados de utilização dos medicamentos contendo flupirtina, mais especificamente das restrições e medidas de minimização do risco supracitadas. Além disso, continuaram a ser recebidos casos de lesões hepáticas induzidas por medicamentos (*drug induced liver injury*, DILI), incluindo casos graves, na EudraVigilance (EV) com medicamentos contendo flupirtina notificados como medicamentos suspeitos ou que interagem.

Face aos resultados de estudos recentes, e tendo em conta que continuaram a ser notificados casos de lesões hepáticas, a autoridade nacional competente alemã (BfArM) considerou que o impacto do risco de lesões hepáticas na relação benefício-risco destes medicamentos e a adequação das medidas de minimização do risco associadas devem ser revistos.

Em 19 de outubro de 2017, o BfArM iniciou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações supra na relação benefício-risco dos medicamentos contendo flupirtina e que emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

O PRAC adotou uma recomendação em 8 de fevereiro de 2018 que foi em seguida examinada pelo CMDh, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

A flupirtina é um «selective neuronal potassium channel opener» que funciona abrindo os canais de potássio Kv7, conduzindo ao antagonismo funcional do recetor do N-metil-D-aspartato. Além disso, foi descrito um efeito facilitador sobre os recetores do ácido gama-aminobutírico A.

Em 2013, foi iniciado um procedimento urgente na União, nos termos do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE (EMEA/H/A-107i/1363), na sequência do aumento de notificações de reações de hepatotoxicidade associadas à flupirtina. Com base na revisão de todos os dados disponíveis na altura, o PRAC concluiu que a flupirtina está associada a um risco aumentado de hepatotoxicidade. Na altura, o PRAC considerou que a relação benefício-risco se manteria favorável no controlo da dor aguda quando o tratamento com outros analgésicos (por ex., anti-inflamatórios não esteroides, opioides fracos) é contraindicado, desde que fossem implementadas várias medidas de minimização do risco. Estas incluíram a restrição da duração máxima do tratamento a duas semanas, uma contraindicação em doentes com doença hepática preexistente ou a tomar concomitantemente outros medicamentos conhecidos por causarem lesões hepáticas e a monitorização semanal da função hepática. Estas medidas foram comunicadas por carta aos profissionais de saúde (PS) pertinentes e foram implementados materiais educacionais para informar os prescritores e os doentes acerca do risco e das medidas associadas para a sua minimização. Foi exigido aos titulares das AIM que realizassem um estudo de utilização do medicamento (EUM) para caracterizar as práticas de prescrição e um estudo de segurança pós-autorização (PASS) para avaliar a eficácia das atividades de minimização do risco.

O PRAC considerou todos os dados de segurança e eficácia recentemente disponíveis, incluindo as informações fornecidas pelos titulares das autorizações de introdução no mercado relativas a casos de lesões hepáticas, os resultados dos estudos observacionais supracitados (EUM e PASS) e os dados disponíveis na EudraVigilance e na literatura científica, no contexto dos dados revistos no procedimento anterior ao abrigo do artigo 107.º-I.

O PRAC entende que os resultados dos estudos recentemente disponíveis sustentam a eficácia da flupirtina no tratamento da dor aguda (nociceptiva) (ligeira, moderada e grave) anteriormente demonstrada em ensaios clínicos. Observou-se que não foi possível identificar quaisquer orientações médicas que recomendassem a utilização de flupirtina em qualquer indicação para a dor.

Os dados das notificações espontâneas e da literatura confirmam o risco de lesões hepáticas imprevisíveis e potencialmente fatais associadas à utilização de medicamentos contendo flupirtina. Desde a revisão anterior, têm sido recebidos casos de lesões hepáticas induzidas por medicamentos (*drug induced liver injury*, DILI), incluindo casos de insuficiência hepática aguda, casos que necessitaram de transplante hepático e casos com desfecho fatal. Foram também recebidos casos graves após a implementação das medidas de minimização do risco relacionadas. O PRAC considerou que os dados de segurança recentemente disponíveis confirmaram o risco conhecido de lesões hepáticas imprevisíveis e potencialmente fatais.

Apesar das suas limitações, os seis estudos observacionais realizados demonstraram de forma consistente uma falta substancial de cumprimento das medidas necessárias para minimizar o risco de hepatotoxicidade. Além disso, as notificações de casos individuais de toxicidade hepatobiliar mostram uma percentagem significativa de casos em que se verificou o incumprimento das restrições de segurança.

O PRAC concluiu que, embora a utilização de medicamentos contendo flupirtina tenha diminuído, as medidas implementadas foram ineficazes para minimizar o risco de hepatotoxicidade para um nível aceitável.

O PRAC discutiu se a minimização adicional do risco minimizaria suficientemente o risco de hepatotoxicidade. Isto incluía materiais adicionais para comunicação das medidas anteriores, a redução do tamanho da embalagem e a introdução de uma nova advertência relativa a fatores de risco genéticos. Contudo, considerando o insucesso das medidas anteriores, a ausência de fatores de risco suficientemente sensíveis para prever o risco de hepatotoxicidade e o ambiente clínico onde estes medicamentos são utilizados, o PRAC não conseguiu identificar outras medidas que assegurassem a minimização eficaz do risco de hepatotoxicidade associada à utilização de medicamentos contendo flupirtina. Por conseguinte, tendo em conta a impossibilidade de minimizar suficientemente o risco de hepatotoxicidade, o PRAC concluiu que este risco supera os benefícios da flupirtina no tratamento da dor aguda, quando o tratamento com outros analgésicos é contraindicado. Além disso, o PRAC não conseguiu identificar condições que, se cumpridas no futuro, demonstrariam uma relação benefício-risco positiva para estes medicamentos na sua indicação atual. Consequentemente, o PRAC recomenda a revogação das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos contendo flupirtina.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando o seguinte:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância, relativamente aos medicamentos contendo flupirtina (ver anexo I).
- O PRAC reviu todos os dados de segurança e eficácia recentemente disponíveis, incluindo as informações fornecidas pelos titulares das autorizações de introdução no mercado relativas a casos de lesões hepáticas, os resultados dos estudos observacionais e os dados disponíveis na EudraVigilance e na literatura científica, no contexto dos dados revistos no procedimento EMEA/H/A-107i/1363 anterior e em relação ao risco de hepatotoxicidade associada a medicamentos contendo flupirtina.

- O PRAC considerou que não existe informação nova significativa relativamente à eficácia demonstrada da flupirtina no tratamento da dor aguda (nociceptiva) (ligeira, moderada e grave).
- O PRAC concluiu que os dados de segurança confirmam que a utilização de medicamentos contendo flupirtina está associada a um risco de lesões hepáticas imprevisíveis e potencialmente fatais.
- Considerando as novas notificações de lesões hepáticas, juntamente com os resultados dos estudos observacionais, que indicam um nível muito baixo de cumprimento das medidas recomendadas em 2013 para minimizar o risco de hepatotoxicidade, o PRAC concluiu que estas medidas não foram eficazes para minimizar adequadamente o risco de hepatotoxicidade.
- O PRAC discutiu outras propostas de minimização do risco e concluiu que nenhuma medida viável garantiria uma minimização eficaz do risco de hepatotoxicidade para um nível aceitável, pelo que este risco supera os benefícios da flupirtina no tratamento da dor aguda, quando o tratamento com outros analgésicos é contraindicado.
- Além disso, o PRAC não conseguiu identificar nenhuma condição cujo cumprimento demonstraria uma relação benefício-risco positiva para os medicamentos contendo flupirtina na sua indicação atual.

Consequentemente, o Comité considera que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo flupirtina deixou de ser favorável.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o Comité recomenda a revogação das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos contendo flupirtina.

Posição do CMDh

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Conclusão geral

Consequentemente, o CMDh considera que os medicamentos contendo flupirtina são nocivos e a sua relação benefício-risco não é favorável.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o CMDh recomenda a revogação das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos contendo flupirtina.