

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Luglio 2013

**Restrizione della popolazione target e limitazione della durata del trattamento per
i medicinali contenenti flupirtina a seguito della valutazione del rischio di tossicità
epatica**

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Meda Pharma S.p.A. desidera informarla sui risultati della revisione di sicurezza condotta sui medicinali contenenti flupirtina, a seguito dei problemi di epatotossicità riscontrati e della mancanza di prove di efficacia nel dolore cronico.

Sommario

- **La valutazione delle segnalazioni spontanee di disturbi epatici associati all'utilizzo di flupirtina, che vanno dall'aumento asintomatico degli enzimi epatici all'insufficienza epatica, ha portato ad aggiornare le informazioni relative alla prescrizione dei medicinali contenenti flupirtina.**
- **Flupirtina è ora indicata nel trattamento del dolore acuto in pazienti adulti e deve essere utilizzata solo se il trattamento con altri analgesici (es. farmaci antinfiammatori non steroidei, oppioidi deboli) è controindicato.**
- **La durata del trattamento per le formulazioni orali non deve essere superiore alle 2 settimane.**
- **Le controindicazioni attualmente includono pazienti con malattia epatica preesistente o con storia di abuso di alcool e riguardo all'utilizzo concomitante di flupirtina e di altri medicinali noti per causare tossicità a livello epatico.**
- **Durante il trattamento devono essere effettuati test di funzionalità epatica a cadenza settimanale e, in caso di riscontro di anormalità dei test di funzionalità epatica o di sintomi clinici significativi per malattia epatica, il trattamento deve essere interrotto.**
- **In caso di riscontro di qualunque sintomo compatibile con un danno epatico, il trattamento deve essere immediatamente interrotto.**
- **A partire dal prossimo appuntamento pianificato, i medici devono riesaminare i pazienti in trattamento con medicinali contenenti flupirtina alla luce di queste raccomandazioni.**

Queste informazioni vengono fornite in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e con l'Agenzia Italiana del Farmaco.

Ulteriori informazioni sui problemi di sicurezza e raccomandazioni

Questa valutazione è stata avviata a seguito di un crescente numero di segnalazioni di disturbi epatici associati all'utilizzo di flupirtina, che vanno dall'aumento asintomatico degli enzimi epatici all'insufficienza epatica. Una ricerca condotta nel database delle reazioni avverse dell'Unione Europea ha identificato un totale di 800 segnalazioni di reazioni avverse che riportavano flupirtina come medicinale sospetto o interagente. Di queste, 332 erano relative alla categoria *Patologie Epatobiliari* della Classificazione per Sistemi e Organi (SOC). Tutti i casi tranne 4 erano stati riportati in Germania. Di tutte le segnalazioni, 24 avevano avuto esito fatale, di cui 17 in contesto di tossicità epatica.

Flupirtina è autorizzata all'immissione in commercio dagli anni '80 ed è stata inizialmente introdotta come analgesico alternativo agli oppioidi e ai FANS. Sono stati successivamente identificati altri effetti del farmaco, come quello miorilassante.

L'esposizione dei pazienti alla flupirtina è costantemente aumentata nel tempo ed è stato parallelamente osservato un crescente numero di segnalazioni di tossicità epatica ad essa associate di natura presumibilmente idiosincrasica. Le reazioni variavano dall'aumento asintomatico degli enzimi epatici all'insufficienza epatica fatale o al trapianto di fegato. Ci sono inoltre tre recenti studi clinici che hanno riportato transaminasi elevate in pazienti in trattamento con flupirtina e altri casi sono stati descritti in letteratura.

Le conclusioni della valutazione riportano che l'importante problematica di sicurezza relativa all'epatotossicità e la mancanza di prove di efficacia nel dolore cronico limitano le indicazioni della flupirtina al solo trattamento del dolore acuto e limitano la durata del trattamento a 2 settimane. Il rapporto beneficio-rischio di flupirtina è considerato favorevole nell'indicazione terapeutica raccomandata e rivista, a condizione che siano implementate le avvertenze, precauzioni d'uso e controindicazioni qui riportate.

Queste variazioni saranno incluse nel Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto dei medicinali contenenti flupirtina.

I titolari di Autorizzazione all'Immissione in Commercio distribuiranno anche materiale educativo per pazienti e prescrittori al fine di aumentare la consapevolezza sull'epatotossicità da flupirtina e sui relativi sintomi.

Invito alla segnalazione di reazioni avverse:

In base alla normativa vigente, i medici e gli altri operatori sanitari devono trasmettere tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse associate all'utilizzo di flupirtina, tramite l'apposita scheda, al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o della ASL competente per territorio.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

ALLEGATO: Variazioni al riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali contenenti flupirtina

Variazioni al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del dolore acuto in pazienti adulti.

Flupirtina deve essere utilizzato solo se il trattamento con altri analgesici (es. farmaci antinfiammatori non steroidei, oppioidi deboli) è controindicato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Flupirtina deve essere somministrato al più basso dosaggio efficace e per il tempo strettamente necessario per raggiungere una adeguata analgesia.

La durata del trattamento non deve essere superiore alle due settimane.

Pazienti in età pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di flupirtina in età pediatrica non sono state stabilite.

Flupirtina non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

4.3 Controindicazioni

Flupirtina non deve essere assunto da pazienti con preesistente epatopatia o abuso di alcool. L'utilizzo concomitante di flupirtina e di altri farmaci noti per tossicità a livello epatico deve essere evitato.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Durante il trattamento con flupirtina devono essere effettuati test di funzionalità epatica a cadenza settimanale in quanto durante il trattamento con flupirtina sono stati riportati aumento degli enzimi epatici, epatite e insufficienza epatica.

In caso di riscontro di anormalità dei test di funzionalità epatica o di sintomi clinici significativi per malattia epatica, il trattamento con flupirtina deve essere interrotto.

Durante il trattamento con flupirtina i pazienti devono essere istruiti a riconoscere qualunque sintomo compatibile con un danno epatico (es. perdita di appetito, nausea, vomito, dolore addominale, stanchezza, colorazione scura delle urine, ittero, prurito) e, in caso di insorgenza di uno di questi sintomi, a interrompere il trattamento con flupirtina e a rivolgersi immediatamente al medico.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'utilizzo concomitante di flupirtina e di altri farmaci noti per tossicità a livello epatico deve essere evitato.

4.8 Effetti indesiderati

Patologie epatobiliari:

Molto comune: Aumento delle transaminasi

Frequenza non nota: Epatite, insufficienza epatica