

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EFIRET 100 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene:

Principio attivo: Flupirtina maleato 100 mg

Per gli eccipienti: vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

4. INFORMAZIONE CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento del dolore acuto negli adulti.

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Adulti:

Flupirtina deve essere somministrato alla più bassa dose efficace, per la più breve durata necessaria ad ottenere un'analgesia adeguata.

La durata del trattamento non deve superare le due settimane.

La posologia media consigliata è di 300-400 mg/die (1 capsula da 100 mg ripetuta ogni 6-8 ore). Il dosaggio va comunque adattato alle singole esigenze individuali, secondo il parere del medico, fino ad un massimo di 600 mg/die (200 mg ogni 8 ore). Tale posologia massima (600 mg/die) deve essere impiegata solo sotto controllo del medico.

I pazienti di età uguale o superiore ai 65 anni devono incominciare la terapia con una capsula di Efiret al mattino e una alla sera. La dose può essere aumentata, in base all'intensità del dolore e in funzione della tollerabilità.

Nei pazienti con gravi alterazioni della funzionalità renale o con ipoalbuminemia, non si deve eccedere la dose giornaliera di 300 mg di Flupirtina maleato (equivalente a tre capsule di Efiret). Nel caso fosse necessario un dosaggio più elevato, si raccomanda uno stretto controllo medico di questi pazienti.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di Flupirtina nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

Efiret non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Modo di somministrazione:

Le capsule devono essere ingerite con dei liquidi senza essere masticate.

In casi eccezionali, le capsule possono essere aperte e può essere somministrato solo il loro contenuto (es. tramite una cannula).

A causa del sapore estremamente amaro, in caso di somministrazione orale del contenuto della capsula, si raccomanda la neutralizzazione del gusto con cibi appropriati (es. banana).

Durata del trattamento:

Efiret va assunto fino ad ottenere l'attenuazione o la scomparsa del dolore senza però superare le 2 settimane di uso continuato. Qualora si rendesse necessario un trattamento più protratto va attuato un monitoraggio sotto controllo medico della funzionalità epatica (transaminasi).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti

Visto l'effetto mio-rilassante di Flupirtina maleato, Efiret non deve essere utilizzato in pazienti affetti da miastenia grave.

Pazienti con preesistente malattia epatica o con precedenti di abuso d'alcol non devono prendere Efiret.

L'uso concomitante di Flupirtina con altri medicinali noti per causare danno epatico indotto da farmaci deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Test sulla funzionalità epatica devono essere eseguiti ad intervalli settimanali durante il trattamento con Efiret perché, in associazione alla terapia con Flupirtina, sono stati riportati aumento dei livelli degli enzimi epatici, epatite e insufficienza epatica.

In caso di anomalie nel test di funzionalità epatica o sintomi clinici compatibili con una malattia epatica, il trattamento con Efiret deve essere interrotto.

I pazienti devono essere avvisati di prestare attenzione a qualsiasi sintomo compatibile con danno epatico durante il trattamento con efiret (es. perdita di appetito, nausea, vomito, dolore addominale, stanchezza, urine scure, ittero, prurito) e di interrompere l'assunzione di Efiret e di chiedere consiglio medico immediatamente se si manifestasse uno qualsiasi di tali sintomi.

In considerazione della metabolizzazione epatica di Flupirtina maleato, Efiret deve essere usato con cautela in pazienti affetti da disturbi a livello epatico e/o da alcolismo.

I pazienti con ridotta funzionalità epatica o renale debbono essere sottoposti a controlli periodici e ripetuti degli enzimi epatici così come dei valori della creatinemia: in tali casi è necessario procedere ad un adattamento del dosaggio e dell'intervallo tra le somministrazioni.

I pazienti di età superiore ai 65 anni e/o con funzionalità renale chiaramente compromessa e/o con ipoalbuminemia devono assumere Efiret solo dietro espressa prescrizione medica: anche in tale evenienza può essere necessario ridurre il dosaggio ed estendere l'intervallo tra le somministrazioni.

Ai pazienti con rischio di encefalopatia epatica e con colestasi non deve essere somministrato Efiret, in quanto possono andare incontro alla comparsa o al peggioramento dell'encefalopatia, così come ad atassia e disturbi motori.

Sotto trattamento con Flupirtina maleato, possono manifestarsi dei falsi positivi al test per bilirubina, urobilinogeno e proteine urinarie nei cilindri urinari. Allo stesso modo, i risultati dei metodi analitici utilizzati per la determinazione quantitativa della bilirubina serica possono essere falsati.

In casi isolati, il trattamento ad alte dosi può portare ad una colorazione verde delle urine; comunque questo fatto non è di alcuna rilevanza clinica.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante di flupirtina con altri medicinali noti per causare danno epatico indotto da farmaci deve essere evitato. (Vedere paragrafo 4.3).

Efiret può potenziare l'azione dell'alcool e di sostanze dotate di attività sedativa o miorilassante.

Dato l'alto legame proteico di Flupirtina, è possibile osservare lo spiazzamento dalle proteine di legame di altri farmaci ad alto legame proteico somministrati contemporaneamente. Sono stati condotti i corrispondenti test in vitro con diazepam, warfarina, acido acetilsalicilico, benzilpenicillina, digitossina, glibenclamide, propranololo e clonidina. Solo nel caso di warfarina e diazepam, lo spostamento dal legame con l'albumina ha raggiunto un livello tale per cui non è possibile escludere un aumento dell'attività farmacologica di questi prodotti, nel caso di somministrazione concomitante di Flupirtina maleato.

Nel caso di pazienti trattati contemporaneamente con Efiret e derivati della cumarina, si raccomanda perciò di effettuare più frequentemente il test di Quick in modo da poter evidenziarne i possibili effetti o in modo da ridurre la dose di cumarina somministrata, se richiesto. Nel caso di altri agenti anticoagulanti (es. ASS e altri), non esistono ulteriori indicazioni circa le possibili interazioni.

Quando Efiret è utilizzato in concomitanza con altri medicinali che sono anch'essi prevalentemente metabolizzati nel fegato, devono essere monitorati sin dall'inizio del trattamento e poi a intervalli regolari i valori degli enzimi epatici. Deve essere evitata la associazione di Flupirtina maleato con farmaci contenenti paracetamolo e/o carbamazepina.

4.6. Gravidanza e allattamento

Sebbene finora non sia stata riscontrata alcuna potenzialità di danno fetale, in linea con l'attuale concezione sull'uso dei farmaci, Efiret non deve essere impiegato in corso di gravidanza.

Nel caso che Efiret debba necessariamente essere somministrato a puerpere, sospendere l'allattamento.

4.7. Effetti sulle capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Efiret può influire sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Molto comuni (>1/10): aumento delle transaminasi; stanchezza (circa 15% dei pazienti), in particolare all'inizio della terapia.

Comuni (>1/100, <1/10): vertigini, pirosi, nausea/vomito, disturbi gastrici, stitichezza, disturbi del sonno, sudorazione, mancanza di appetito, depressione, tremore, cefalea, dolore addominale, secchezza della bocca, irrequietezza/nervosismo, flatulenza, diarrea.

Non comuni (>1/1000, <1/100): disorientamento, disturbi visivi e reazioni allergiche.

Possono manifestarsi reazioni allergiche come rash, orticaria e prurito, in casi isolati accompagnate da un aumento della temperatura corporea.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): epatite, insufficienza epatica.

Generalmente, gli effetti indesiderati sono dose-correlati. Nella maggior parte dei casi, questi scompaiono nel corso del trattamento o si dimostrano reversibili una volta terminata la terapia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V*](#).

4.9. Sovradosaggio

Sono stati riportati casi isolati di sovradosaggio in seguito a tentativo intenzionale di suicidio, dove l'assunzione di più di 5 g di Flupirtina malleato ha evidenziato i seguenti sintomi: nausea, affaticamento, tachicardia ventricolare, crisi di pianto, vertigini, disorientamento, secchezza delle fauci.

La normale funzionalità viene ripristinata entro 6-12 ore, dopo vomito o terapia con diuresi forzata, carbone attivo e infusione elettrolitica. Sintomi potenzialmente fatali non sono stati osservati.

I risultati disponibili ottenuti da esperimenti su animali hanno dimostrato che, in caso di sovradosaggio o intossicazione, è possibile aspettarsi sintomi a livello nervoso centrale e potenziale epatotossicità che si manifestano con un aumento dello stress metabolico del fegato. Il trattamento deve essere sintomatico. Non è noto un antidoto specifico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesico appartenente alla classe delle triaminopiridine, codice ATC: N02BG07

Flupirtina è il capostipite della classe di sostanze definite come SNEPCO (**S**elective **NE**uronal **P**otassium **C**hannel **O**pener-sostanze che aprono in modo selettivo i canali neuronali del potassio). E' un analgesico non-oppioide ad azione centrale che non ha potenzialità additiva né causa alcuno sviluppo di tolleranza.

Flupirtina, attiva una proteina-G accoppiata internamente ai canali neuronali "inward rectifier" del K⁺. L'uscita di K⁺ provoca una stabilizzazione del potenziale di membrana, mentre viene ridotta l'attivazione della membrane di cellule nervose. Questo porta a un'inibizione indiretta dell'attivazione di recettori NMDA, poiché il blocco dei recettori NMDA da parte del Mg²⁺ viene rimosso solo con la depolarizzazione della membrana cellulare (antagonismo indiretto dei recettori NMDA).

Se usata a concentrazioni terapeuticamente valide, Flupirtina non si lega a recettori muscarinergici centrali o nicotinergici per α_1 , α_2 , 5HT₁, 5HT₂, dopamina, benzodiazepina, oppiacei.

Questo principio attivo che agisce a livello centrale ha tre effetti principali:

Effetto analgesico

L'apertura selettiva dei canali neuronali al K^+ tensione-indipendenti e la conseguente uscita del K^+ stabilizza il potenziale a riposo delle cellule nervose. Di conseguenza, i neuroni diventano meno eccitabili.

Il risultante indiretto antagonismo-NMDA della Flupirtina protegge i neuroni dall'ingresso di Ca^{2+} . In questo modo, l'effetto sensibilizzante dovuto all'aumento intracellulare di Ca^{2+} è tamponato.

Quindi, in caso di stimolazione neuronale, la trasmissione di impulsi nocicettivi ascendenti sarà inibita.

Effetto mio-rilassante

Gli effetti farmacologici descritti per l'azione analgesica sono supportati a livello funzionale dalla stimolazione dell'ingresso di Ca^{2+} nei mitocondri, come dimostrato a concentrazioni terapeutiche efficaci. Gli effetti mio-rilassanti sono prodotti dalla depressione della trasmissione dell'impulso da cui deriva la depressione dei motoneuroni e il conseguente effetto sugli interneuroni. Comunque questo non è un effetto di tipo mio-rilassante a livello generale, ma principalmente un effetto tensio-rilassante.

Effetto sui processi di cronicizzazione

I processi di cronicizzazione dovrebbero essere valutati come processi di conduzione neuronale e sono causati dalla plasticità delle funzioni neuronali.

Attraverso l'induzione dei processi intracellulari, la plasticità delle funzioni neuronali causa un fenomeno denominato "wind up", che determina una maggior risposta verso i successivi impulsi in arrivo. I recettori NMDA sono di particolare importanza nello sviluppo di questi cambiamenti (espressione genica). Il blocco indiretto causato da Flupirtina porta a soppressione di questi cambiamenti. Ciò contrasta la cronicizzazione del dolore clinicamente riflessa e in caso di manifesta cronicizzazione, la stabilizzazione del potenziale di membrana determina una "cancellazione" della memoria del dolore e una diminuzione della sensibilità allo stesso.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La Flupirtina è ben tollerata dopo somministrazione orale e rettale con biodisponibilità rispettivamente del 90 e del 72,5%: l'emivita plasmatica è di circa 9 ore e non si osserva alcun accumulo significativo dopo somministrazioni multiple.

Metabolismo

Circa $\frac{3}{4}$ della dose somministrata di Flupirtina vengono metabolizzati nel fegato. Durante il processo metabolico, si forma il metabolita M1 per idrolisi (reazione di Fase I) della struttura uretanica e l'acetilazione (reazione di Fase II) di questo porta alla formazione del derivato aminico del metabolita M1 (2-amino-3-acetamino-6-[4-fluoro]-benzilaminopiridina). Questo metabolita possiede un potere analgesico che è pari a circa un quarto di quello della Flupirtina e contribuisce pertanto all'azione analgesica della stessa.

Nessuna ulteriore ricerca è stata condotta per identificare quale isoenzima sia principalmente coinvolto nel (meno importante) processo di degradazione ossidativo.

Eliminazione

La parte principale della dose (69%) è escreta per via renale. Questa porzione è così composta: 27% di sostanza immodificata, 28% del metabolita M1 (acetil metabolita), 12% del metabolita M2 (acido beta-fluoro ippurico); il restante terzo comprende diversi metaboliti secondari di struttura ancora non conosciuti.

Una piccola parte di dose è eliminata anche attraverso la bile e le feci.

L'emivita plasmatica, pari a circa 7 ore (o 10 ore per il totale composto di sostanza immodificata e metabolita M1), ha un valore accettabile compreso nel range degli agenti analgesici.

Nei pazienti anziani, è stato osservato un aumento dell'emivita dopo somministrazioni ripetute (vedi sezione 4.2.). I livelli plasmatici sono proporzionali alla dose.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi tossicologici su animali effettuati utilizzando dosi farmacodinamicamente efficaci, non si sono riscontrati per Flupirtina maleato alcuni effetti tossici su organi o sistemi, nè a livello funzionale nè a livello morfologico.

A dosi estremamente elevate – e in particolari casi di somministrazione acuta – si è osservata sedazione a livello nervoso centrale e potenziale epatotossicità nel senso di aumentato carico metabolico epatico.

In esperimenti su animali di tipo acuto e sub-cronico relativi alle interazioni con altri medicinali (in particolare con analgesici non steroidei), non è stata riscontrata nessuna indicazione di un aumento o modificazione dell'effetto tossico dei singoli componenti. Ciò si applica in modo notevole al carico metabolico epatico che è stato osservato in studi acuti e cronici effettuati con Flupirtina maleato su due specie animali (topo e ratto). L'adattamento a questo carico metabolico era caratterizzato da un minore aumento dell'attività enzimatica epatica (che risultava ancora compresa nel range fisiologico), da un aumento del peso del fegato accompagnato da una bassa induzione enzimatica e – in confronto al gruppo di controllo – da un insignificante aumento dell'incidenza di isolate necrosi cellulari degli epatociti, che spesso erano rigenerati anche dopo somministrazione continua della sostanza.

In dipendenza della serie di esperimenti, le dosi non tossiche determinate nel corso di studi di tossicità cronica e di studi riproduttivi, risultano essere pari a tre volte la massima dose terapeutica giornaliera raccomandata nell'uomo.

Test in-vitro e in-vivo non hanno indicato nessun effetto di tipo mutageno.

Studi di carcinogenicità in topi e ratti non hanno rivelato alcun potenziale cancerogeno. Nello studio condotto su topi, si è riscontrata iperplasia nodulare epatocitaria, dovuta probabilmente a reazioni di aggiustamento delle cellule al carico metabolico dopo somministrazione prolungata di alte dosi di Flupirtina maleato.

In studi di tossicità riproduttiva, nè la fertilità nè lo sviluppo della prole sono risultate compromesse quando la massima dose tollerata veniva somministrata agli animali genitori. Non si sono osservati effetti teratogeni fino alle dosi altamente tossiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Calcio fosfato bibasico, Copovidone, Magnesio stearato, Silicio biossido.

Componenti della capsula: Ossido di Ferro rosso (E172), Ossido di Ferro giallo (E172), Titanio biossido (E171), Gelatina.

6.2. Incompatibilità

Nessuna

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone contenente 30 capsule 100 mg in blister opaco.

6.6. Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Vedere il punto 4.2. Posologia e modo di somministrazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma S.p.A., Viale Brenta 18, 20139 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Efired 30 capsule 100 mg - A.I.C. n. 026784025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima Autorizzazione: 03.07.1991

Rinnovo dell'autorizzazione: 01.06.2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco