

Dodatak II

**Znanstveni zaključci i temelji za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet podložnih uvjetima i detaljnom pojašnjenju razlika u
odnosu na preporuku PRAC-a**

Znanstveni zaključci i temelji za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet podložnih uvjetima i detaljnom pojašnjenju razlika u odnosu na preporuku PRAC-a

Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) razmotrila je niže navedene preporuke Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) od dana 13. lipnja 2013. godine u svezi s lijekovima koji sadrže flupirtin.

1. Cjelokupan sažetak PARC-ove znanstvene procjene lijekova koji sadrže flupirtin

Flupirtin jest „selektivan neuronski otvarač kalijevih kanala“ (SNEPCO), koji smanjuje prekomjernu električnu aktivnost, koja pak uzrokuje bol. Djeluje također kao funkcionalan antagonist N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora.

Flupirtin je odobren u Europskoj uniji od 1984. godine kao alternativan analgetik u slučaju kada bolesnici ne mogu uzimati opioide i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAID) za liječenje akutne i kronične boli (poput primjerice bolne mišićne napetosti, glavobolje izazvane napetošću, boli izazvane rakom, dismenoreje i boli nakon traume ili ortopedijskog kirurškog zahvata ili ozljeda).

Flupirtin je dostupan kao kapsula od 100 mg s trenutnim oslobađanjem, kao tableta od 400 mg s modificiranim oslobađanjem, kao supozitorij od 75 mg i 150 mg, te kao otopina za injekciju (100 mg). Načelno, oralne formulacije i formulacije supozitorija indicirane su za liječenje akutne i kronične boli, dok je otopina za injekciju indicirana za kratkoročnu uporabu protiv akutne boli, poput postoperativne boli. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije definirana dnevna doza (DDD) za oralnu primjenu flupirtina iznosi 400 mg. Maksimalna dnevna doza ne smije premašiti 600 mg. Načelno, preporučuje se da liječnik propisivač individualno odredi trajanje liječenja.

Lijekovi koji sadrže flupirtin trenutno su odobreni u 11 država članica Europske unije, a samo na recept on se može dobiti u sljedećim zemljama: Bugarskoj, Estoniji, Njemačkoj, Mađarskoj, Italiji, Latviji, Litvi, Poljskoj, Portugalu, Rumunjskoj i Slovačkoj. kapsule od 100 mg s trenutnim oslobađanjem dostupne su u svim državama članicama. Ostala doziranja i farmaceutski oblici dostupni su samo u Njemačkoj.

Izlaganje bolesnika flupirtinu bilo je veće u Njemačkoj, te se bilježi kontinuirano povećanje sa 7.9 milijuna DDD u 2001. godini na 28.1 milijuna DDD u 2011. godini. Iako su odobrene samo u Njemačkoj, 400 mg tablete s modificiranim otpuštanjem najčešće su propisivane formulacija u Uniji od 2007. godine.

Njemačko državno nadležno tijelo (BfArM) identificiralo je rastući broj hepatotoksičnih reakcija (vjerojatno idiosinkrazijske) prijavljenih u vezi s primjenom flupirtina. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je ukupno 330 hepatobilijarnih poremećaja, od kojih je 49 uključivalo zatajenje jetre, a 15 je završilo smrtnim ishodom ili je rezultiralo transplantacijom jetre. U objavljenim kliničkim istraživanjima nije bilo prijavljenih zatajenja jetre. No, u tri objavljena ispitivanja^{1,2,3} prijavljene su povišene transaminaze u 3%, 31%, odnosno 58,6% bolesnika liječenih flupirtinom. Druga publikacija⁴

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, 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;

opisala je šest slučajeva oštećenja jetre izazvanih flupirtinom, uključujući i jedan koji je zahtijevao transplantaciju jetre.

Na temelju prethodno navedenih sigurnosnih razmatranja te nastavno na razmatranjem aktualnih dokaza o djelotvornosti flupirtina u liječenju kronične i akutne boli, njemački BfArM smatra da omjer koristi i rizika nije povoljan za liječenje kronične boli te da je potencijalno povoljan za liječenje akutne boli što podliježe učinkovitoj primjeni mjera za smanjivanje rizika (primjerice ograničenog trajanja liječenja, pažljivog praćenja funkcije jetre). Stoga je 20. veljače 2013. godine pokrenuo hitan postupak Europske unije sukladno s čl. 107.i Direktive 2001/83/EZ.

PRAC je pregledao podatke koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i ostali članovi društva na temelju kliničkih i nekliničkih ispitivanja, epidemioloških ispitivanja, spontanih izvješća i objavljene literature.

Od 1999. godine lijekovima koji sadrže flupirtinom liječeno je ukupno 11,8 milijuna bolesnika.

Klinička sigurnost

Do 28. ožujka 2013. godine prijavljeno je ukupno 570 ozbiljnih (421) i neozbiljnih (149) hepatičkih anamneza s flupirtinom, prema sigurnosnoj bazi podataka nositelja odobrenja koji je tržišni predvodnik. Većina slučajeva bili su izvješća o povišenim enzimima jetre, žutici, hepatitisu ili zatajenju jetre.

Stopa izvještaja za hepatičke slučajeve sa flupirtinom (bez obzira na kauzalitet) iznosi 15,2 bolesnika / 100 000 bolesnika godišnje (na temelju izlaganja bolesnika od 893.000 bolesnika godišnje).

Tijekom razdoblja od 1999. godine do ožujka 2013. godine identificirano je ukupno 136 prijava o oštećenju jetre, koje je izazvano lijekom flupirtin (DILI, hepatična nekroza, zatajenje jetre, uključujući i smrtne slučajeve), u spontanim izvještajima i literaturi, uključujući i 15 slučajeva sa smrtnim ishodom.

Vrijeme do javljanja zatajenja jetre uočeno u spontanim izvještajima iznosilo je 25 % za svaki od slučajeva nakon 2-3 tjedna, nakon 3-8 tjedana, nakon 8-13 tjedana i nakon >13 tjedana (informacije o vremenu do javljanja bile su dostupne za 35 bolesnika od ukupno 49 bolesnika). Transplantacija jetre ili smrtni slučajevi, koji su rezultat zatajenja jetre, u 25% slučajeva uočeni su između 3. i 5. tjedna nakon liječenja, dok su u ostalim slučajevima oni uočeni 60 dana nakon liječenja (informacije su dostupne za samo 8 slučajeva od ukupno 15 smrtnih slučajeva).

Podaci dostupni iz literature kao i podaci iz randomiziranih kliničkih studija^{1,2,3,4} pokazali su inkrement markera za hepatobilijaran poremećaj povezan s liječenjem flupirtinom. Za slučajeve koji mogu biti povezani s liječenjem flupirtinom, i s prijavljenim ponovnim poticajem, zabilježeno je ponovno javljanje ili pogoršanje simptoma u 93% bolesnika. Potvrđeno je da je većina slučajeva uključivala popratan lijek, za koji je poznato da ima potencijalno štetan učinak na jetru, te da u kombinaciji s COX-2 inhibitorima ili NSAID s flupirtinom može značajno povećati ozbiljnost hepatobilijarnih reakcija.

PRAC smatra da na temelju kliničkih i histoloških karakteristika, hepatotoksičnost flupirtina može biti imunosno posredovana, te da hepatotoksičnost povezana s liječenjem flupirtinom može biti tipa B ili idiosinkrazijska nuspojava na lijek.

Na temelju trenutno dostupnih, prethodno navedenih podataka, PRAC je ocijenio da je flupirtin povezan s povećanim rizikom hepatotoksičnosti. S obzirom da do sada nisu identificirani slučajevi hepatotoksičnosti, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom ili one koji rezultiraju transplantacijom jetre, u prva dva tjedna liječenja, PRAC je ocijenio da se uporaba flupirtina mora ograničiti na maksimalno dva tjedna liječenja.

Nadalje, liječenje flupirtinom nije preporučeno u bolesnika s već postojećim oboljenjima jetre ili koji istovremeno uzimaju druge lijekove za koje je poznato da uzrokuju oštećenja jetre. Nadalje, potrebno je pažljivo praćenje funkcije jetre, odnosno svaki tjedan tijekom liječenja flupirtinom, koje se mora prekinuti na prve simptome i znakove poremećaja jetre.

Klinička djelotvornost

Podaci o djelotvornosti flupirtina za liječene kronične boli vrlo su ograničeni. Većina dostupnih ispitivanja odnosi se samo na kratkoročno upravljanje boli, te upravljanje kroničnom boli, koje je u većini slučajeva predviđeno za dugoročnu uporabu. Dostavljena dva dugoročna klinička ispitivanja (koja su postala dostupna nakon davanja prvotnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet) nisu bila kontrolirana i uzela su u obzir primjenu flupirtina tijekom razdoblja ispitivanja 2 - 6 mjeseci⁵ i jedne godine^{6,7}.

Naime, dostupna osmišljena ispitivanja djelotvornosti odnose se na razdoblja koja nisu dulja od 8 tjedana.

PRAC također smatra da su sukladno aktualnim znanstvenim spoznajama, uključujući i Napomenu za smjernicu za kliničko istraživanje lijekova za liječenje nociceptivne boli (CPMP/EWP/612/00), potrebni klinički podaci od najmanje 3 mjeseca za liječenje blage do umjerene kronične boli leđa. Ovo je posebice važno s obzirom na obrazac boli leđa zbog očekivano visoke stope spontane remisije.

Stoga, PRAC smatra da su lijekovi koji sadrže flupirtin pokazali samo vrlo ograničenu djelotvornost u upravljanju kroničnom boli. S obzirom na hepatotoksičnost i vrlo ograničenu djelotvornost, PRAC je ocijenio da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže flupirtin u upravljanju kroničnom boli nije više povoljan.

PRAC smatra da je djelotvornost flupirtina u liječenju akutne boli u kratkoročnim studijama bila barem usporediva s usporedivim lijekovima. PRAC smatra da nema dovoljno dokaza o djelotvornosti u indikaciji akutne (nocicepcijske) boli (blaga, umjerena i ozbiljna).

Mjere za smanjivanje rizika

Kao dio mjera za smanjivanje rizika, PRAC preporuča izmjene informacija o lijeku za sve lijekove koji sadrže flupirtin. Cilj ovih izmjena jest prikazati ograničenu uporabu od maksimalno dva tjedna liječenja, posljedično samo za uporabu za liječenje akutne boli i kada su drugi analgetici kontraindicirani.

Također sa ciljem smanjivanja rizika od hepatotoksičnosti povezanog s flupirtinom, potrebno je provođenje pažljivog praćenja funkcije jetre tijekom liječenja, a uporaba flupirtina kontraindicirana je u bolesnika s već postojećim oboljenjem jetre. Nadalje, učestalost uočenog povećanja u hepatobilijarnih markera u kliničkim ispitivanjima uzrokovala je veću učestalost pojavljivanja ovih nuspojava na lijek i posljedičnih izmjena informacija o lijeku u tom pogledu.

Točan tekst, kojeg je PRAC preporučio za relevantne dijelove Sažetka opisa svojstava lijeka i Upute o lijeku, naveden je u Dodatku III ove preporuke.

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, (for publication see also below)

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

S obzirom na rizike hepatotoksičnosti, PRAC smatra da postoji potreba za preporukom daljnjih mjera za smanjivanje rizika kako bi se osigurala sigurna i djelotvorna uporaba u liječenju akutne boli.

PRAC je također preporučio godišnje podnošenje Periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka.

PRAC je potvrdio izravnu obavijest zdravstvenim djelatnicima (DHPC) kako bi se komunicirao ishod opisane pregled dokumentacije lijeka zdravstvenim djelatnicima, a posebice ograničenih indikacija i maksimalnog vremena trajanja uporabe, te sa ciljem naglašavanja rizika hepatotoksičnosti i mjerama potrebnim za smanjivanje rizika.

PRAC se također složio s potrebom da se plan upravljanja rizicima treba dostaviti zajedno s protokolom za ispitivanje potrošnje lijeka, kako bi se okarakterizirala praksa propisivanja tijekom tipične kliničke uporabe u reprezentativne grupe liječnika propisivača.

Nadalje, PRAC je zatražio da se protokol o ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS) dostavi istovremeno s podnošenjem plana upravljanja rizicima, kako bi se ocijenila učinkovitost aktivnosti za smanjivanje rizika.

Naposlijetku edukacijski materijali potrebni su kako bi se liječnici propisivači i bolesnici jasno obavijestili o riziku hepatotoksičnosti povezanom sa flupirtinom te o mjerama potrebnima za smanjivanje rizika. PRAC je zatražio da se isti dostave u okviru plana upravljanja rizikom.

Omjer koristi i rizika

Na temelju trenutno dostupnih podataka kako je prethodno navedeno, PRAC je ocijenio da je flupirtin povezan s povećanim rizikom hepatotoksičnosti. S obzirom da u prva dva tjedna liječenja do sada nije identificiran niti jedan slučaj hepatotoksičnosti, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom ili koji su rezultirali transplantacijom jetre, PRAC smatra da se uporaba flupirtina treba ograničiti na maksimalno dva tjedna. S obzirom na isto i vrlo ograničenu djelotvornost flupirtina u upravljanju kronične boli, PRAC je ocijenio da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže flupirtin u upravljanju kroničnom boli više nije povoljan.

Za potrebe liječenja akutne boli, PRAC je preporučio da koristi još uvijek premašuju rizik od hepatotoksičnosti, ako je liječenje drugim analgeticima (primjerice nesteroidnim protuupalnim lijekovima, slabim opioidima) kontraindicirano. Kako bi se osigurao povoljan omjer koristi i rizika za ovu indikaciju, PRAC je ocijenio da se liječenje treba ograničiti na maksimalno 2 tjedna.

Nadalje, liječenje flupirtinom kontraindicirano je u bolesnika s već postojećim oboljenjem jetre ili koji istovremeno uzimaju druge lijekove, za koje je poznato da uzrokuju oštećenja jetre uzrokovana lijekom. Nadalje, potrebno je pažljivo praćenje funkcije jetre, odnosno jednom tjedno tijekom liječenja flupirtinom, koje se mora prekinuti nakon što se pojave simptomi i znakovi poremećaja jetre. Nadalje, PRAC je suglasan s dodatnim aktivnostima na području farmakovigilancije i mjerama za smanjivanje rizika.

Cjelokupan zaključak i uvjeti za odobrenje za stavljanje lijeka u promet

Nakon razmatranja svih dostavljenih podataka od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet pisanim putem i usmenim pojašnjenjem, zaključak PRAC glasi kako slijedi:

- a. nositelji odobrenja moraju sponzorirati ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet zajedno s naknadnom procjenom rezultata navedenog ispitivanja;

- b. nositelji odobrenja moraju primijeniti mjere za smanjivanje rizika;
- c. nositelji odobrenja moraju biti raznoliki.

PRAC smatra da je izravna obavijest zdravstvenim djelatnicima (DHPC) potrebna kako bi se komunicirao ishod dostavljenog pregleda.

PRAC je također preporučio da nositelji odobrenja dostave cjelokupan plan upravljanja rizicima (RMP) unutar određenog vremenskog okvira. Kao dio RMP treba također dostaviti protokol ispitivanja potrošnje lijeka kako bi se okarakterizirale prakse propisivanja lijeka tijekom tipične kliničke uporabe u reprezentativnim grupama liječnika propisivača i ocijenili glavni razlozi za propisivanje lijeka.

PRAC smatra da omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) flupirtin u liječenju akutne boli ostaje povoljan, no podliježe ograničenjima, upozorenjima i drugim promjena u informacijama o lijeku, dodatnim aktivnostima na području farmakovigilancije i dodatnim dogovorenim mjerama za smanjivanje rizika.

S obzirom na upravljanje kroničnom boli, PRAC smatra da omjer koristi i rizika za ovu indikaciju više nije povoljan.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da,

- PRAC je razmotrio postupak iz članka 107.i Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže flupirtin.
- PRAC je razmotrio sve dostupne podatke kliničkih i nekliničkih ispitivanja, epidemioloških ispitivanja, spontaniz izvješća i objavljene literature o sigurnosti i djelotvornosti lijekova koji sadrže flupirtin, kao i podneske članova društva posebice u vezi s rizikom od hepatotoksičnosti.
- PRAC je mišljenja da podaci o sigurnosti navode dokaz povećanog rizika hepatotoksičnosti, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom ili koji su rezultirali transplantacijom jetre, ako je trajanje liječenja bilo dulje od 2 tjedna.
- PRAC smatra da su lijekovi koji sadrže flupirtin pokazali vrlo ograničenu djelotvornost u upravljanju kroničnom boli. S obzirom na hepatotoksičnost i vrlo ograničenu djelotvornost, PRAC smatra da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže flupirtin u upravljanju kroničnom boli više nije povoljan.
- PRAC smatra da se s obzirom na trenutno dostupne sigurnosne podatke te sa ciljem zadržavanja povoljnog omjera koristi i rizika za upravljanje akutnom boli, lijekovima koji sadrže flupirtin treba ograničiti trajanje liječenja na 2 tjedna, kontraindicirano u bolesnika s već postojećim oboljenjima jetre. Nadalje, potrebno je provoditi praćenje funkcije jetre u bolesnika nakon svakog cijelog tjedna liječenja, te se liječenje treba prekinuti, ako se pojave znakovi poremećaja jetre.
- PRAC također smatra da postoji potreba za daljnjim mjerama za smanjivanje rizika, poput informiranja bolesnika i zdravstvenih djelatnika. Usuglašena je izravna obavijest zdravstvenim djelatnicima, zajedno s vremenskom skalom za distribuciju, te provedba ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, kao i ispitivanja potrošnje lijeka.

Slijedom navedenog, PRAC smatra da sukladno članku 116. Direktive 2001/83/EZ, omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže flupirtin nije povoljan za upravljanje kroničnom boli.

PRAC smatra da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže flupirtin ostaje povoljan za liječenje akutne boli podliježe ograničenjima, upozorenjima i drugim promjenama u informacijama o lijeku, dodatnim aktivnostima na području farmakovigilancije i dodatnim dogovorenim mjerama za smanjivanje rizika.

U skladu sa člankom 107.j(3) Direktive 2001/83/EZ, PRAC je većinom donio preporuku da

- a. nositelji odobrenja moraju sponzorirati ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet zajedno s naknadnom procjenom rezultata navedenog ispitivanja; kao i ispitivanje potrošnji lijeka (vidjeti Dodatak IV – Uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet);
- b. nositelji odobrenja moraju primijeniti mjere za smanjivanje rizika;
- c. nositelji odobrenja za stavljanje lijekova koji sadrže flupirtin u promet (vidjeti Dodatak I) moraju biti raznoliki (u skladu sa izmjenama u informacijama o lijeku navedenima u Dodatku III).

2. Detaljno pojašnjenje razlika u odnosu na preporuku PRAC-a

Nakon razmatranja preporuke PRAC, CMDh suglasan je sa cjelokupnim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku. No, CMDh smatra da su izmjene potrebne u tekstu predloženom za dio 2. Upute o lijeku, kako bi se precizno prenijele izmijene Sažetka opisa svojstava lijeka u dijelu 4.3 "Kontraindikacije" preporučene od strane PRAC.

Stoga je CMDh ponovno sastavio ovaj dio kako slijedi.

2. Što morate znati prije nego počnete < naziv lijeka >

[Niže naveden tekst treba biti umetnut u odgovarajuće dijelove]

[Oralno farmaceutski oblici i supozitoriji]

Ne <uzimate> <koristite> <naziv lijeka> ako:

- bolujete od prethodno postojeće jetrene bolesti
- bolujete od alkoholizma
- istovremeno uzimate druge lijekove, za koje je poznato da uzrokuju oštećenje jetre.

[Otopina za injekciju (i.m.)]

Ne <koristite> <naziv lijeka> ako:

- bolujete od prethodno postojeće jetrene bolesti
- bolujete od alkoholizma
- istovremeno uzimate druge lijekove, za koje je poznato da uzrokuju oštećenje jetre.

[...]

Upozorenja i mjere opreza

[Svi farmaceutski oblici]

Vaš liječnik provodit će testove funkcije jetre svaki tjedan tijekom liječenja s < naziv lijeka > s obzirom da su povećane razine enzima jetre, hepatitis i zatajenje jetre prijavljeni u vezi s terapijom flupirtinom. Ako testovi funkcije jetre pokažu patološke rezultate, Vaš će liječnik zatražiti da odmah prekinete unos/uporabu < naziv lijeka >.

Ako tijekom liječenja s < naziv lijeka > uočite bilo koje simptome, koji mogu ukazivati na oštećenje jetre (primjerice gubitak apetita, mučnina, povraćanje, abdominalna neugoda, umor, taman urin,

žutica, svrbež), morate prekinuti unos/uporabu < naziv lijeka > i odmah potražite medicinski savjet, ako nastupi bilo koji takav simptom.
[...]

Mišljenje CMDh-a

Nakon razmatranja preporuke PRAC-a od dana 13. lipnja 2013. godine sukladno članku 107. k (1) i (2) Direktive 2001/83/EZ, CMDh je donio mišljenje o izmjenama u uvjetima odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže flupirtin, za koje su relevantni dijelovi Sažetka opisa svojstava lijeka i Upute o lijeku navedeni u Dodatku III, te podliježu uvjetima navedenim u Dodatku IV.