

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio soggette a condizioni e spiegazione dettagliata delle differenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio soggette a condizioni e spiegazione dettagliata delle differenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Il gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano CMDh ha valutato la seguente raccomandazione del PRAC in data 13 giugno 2013 relativa ai medicinali contenenti flupirtina.

1. Sintesi generale della valutazione scientifica dei medicinali contenenti flupirtina da parte del PRAC

La flupirtina è una "sostanza che apre in modo selettivo i canali del potassio" (SNEPCO) e agisce riducendo l'eccessiva attività elettrica responsabile di molti stati dolorosi. Essa agisce anche come antagonista funzionale del recettore dell'N-metil-D-aspartato (NMDA).

È stata autorizzata nell'Unione europea dal 1984 come analgesico alternativo agli oppioidi e agli antinfiammatori non steroidei (FANS) per il trattamento del dolore acuto e cronico (rigidità muscolare dolorosa, cefalea tensiva, dolore oncologico, dismenorrea e dolore conseguente a traumi, chirurgia ortopedica o lesioni).

La flupirtina è disponibile in capsule da 100 mg a rilascio immediato, compresse da 400 mg a rilascio modificato, supposte da 75 mg e 150 mg e soluzione iniettabile (100 mg). In generale, le formulazioni orali e in supposte sono indicate per il trattamento del dolore acuto e cronico mentre quella iniettabile è indicata per l'uso a breve termine nel dolore acuto, come quello post-operatorio. La dose definita giornaliera (DDD) di flupirtina orale, secondo l'OMS, è 400 mg. La dose giornaliera massima non deve superare 600 mg. In generale, la durata del trattamento dovrebbe essere stabilita per ogni singolo paziente dal medico prescrittore.

I medicinali contenenti flupirtina sono attualmente approvati in 11 Stati membri (SM) dell'Unione, solo su prescrizione: Bulgaria, Estonia, Germania, Italia, Lettonia, Lituania, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia e Ungheria, . Le compresse da 100 mg a rilascio immediato sono disponibili in tutti gli Stati membri. Gli altri dosaggi e le altre forme farmaceutiche sono disponibili solo in Germania.

L'esposizione dei pazienti alla flupirtina è stata maggiore in Germania ed è aumentata costantemente da 7,9 milioni di DDD nel 2001 a 28,1 milioni di DDD nel 2011. Le compresse da 400 mg a rilascio modificato, anche se autorizzate esclusivamente in Germania, sono la formulazione più prescritta nell'Unione fin dal 2007.

L'Autorità nazionale competente tedesca (BfArM) ha identificato un numero crescente di reazioni di epatotossicità (probabilmente idiosincrasiche) segnalate in associazione a flupirtina. Dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati in totale 330 disturbi epatici e biliari, 49 dei quali hanno causato insufficienza epatica e 15 hanno avuto esito fatale o hanno portato a trapianto di fegato. Nelle sperimentazioni cliniche pubblicate non sono stati segnalati casi di insufficienza epatica. Tre studi pubblicati, tuttavia,^{1,2, 3} hanno riferito un aumento delle transaminasi rispettivamente nel 3, 31 e 58,6% dei pazienti trattati con flupirtina. Un'altra pubblicazione⁴ ha descritto sei casi di danno epatico

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 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;

³ 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;

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;

indotto da flupirtina, incluso uno che ha necessitato di trapianto di fegato. In base ai timori sulla sicurezza sopra menzionati e in seguito alla valutazione delle attuali prove dell'efficacia di flupirtina nel trattamento del dolore cronico e acuto, il BfArM ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici non fosse favorevole nel trattamento del dolore cronico e che fosse potenzialmente favorevole nel trattamento del dolore acuto, se sottoposto a un'attuazione efficace di misure di minimizzazione dei rischi (ad esempio durata limitata del trattamento, attento monitoraggio epatico) e quindi, il 28 febbraio 2013, ha avviato una procedura urgente ai sensi dell'articolo 107i della direttiva 2001/83/CE.

Il PRAC ha riesaminato i dati presentati dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e da altre parti interessate derivanti da studi clinici e non clinici, studi epidemiologici, segnalazioni spontanee e letteratura pubblicata.

In generale, dal 1999 sono stati trattati 11,8 milioni di pazienti con medicinali contenenti flupirtina.

Sicurezza clinica

In totale, fino al 28 marzo 2013, sono stati segnalati 570 casi epatici gravi (421) e non gravi (149) con flupirtina, secondo la banca dati di sicurezza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio leader di mercato. Nella maggior parte dei casi si trattava di aumento degli enzimi epatici, ittero, epatite o insufficienza epatica.

Il tasso di segnalazione di casi epatici con flupirtina (indipendentemente dalla causa) è stato di 15,2/100 000 pazienti-anno (in base a un'esposizione di 893.000 pazienti-anno).

Durante il periodo compreso tra il 1999 e il marzo 2013, 136 casi in totale di lesioni epatiche indotte da flupirtina (DILI, necrosi epatica, insufficienza epatica inclusi casi fatali) sono stati identificati da segnalazioni spontanee o nella letteratura, inclusi 15 casi con esito fatale.

Il tempo all'esordio dell'insufficienza epatica osservato nelle segnalazioni spontanee è stato, nel 25% dei casi per ogni gruppo, di 2-3 settimane, 3-8 settimane, 8-13 settimane e >13 settimane (le informazioni sul tempo all'esordio erano disponibili in 35 casi su un totale di 49). Trapianti di fegato o casi fatali derivanti da insufficienza epatica sono stati osservati dopo 3-5 settimane di trattamento nel 25% dei casi, mentre nei rimanenti dopo 60 giorni di trattamento (sono disponibili informazioni solo per 8 casi su un totale di 15 casi fatali).

Dati della letteratura e dati da sperimentazioni cliniche randomizzate^{1,2,3,4} hanno mostrato un incremento dei marcatori di compromissione epato-biliare associato al trattamento con flupirtina. I casi che si potevano correlare al trattamento con flupirtina, e con nuova somministrazione riportata, sono stati caratterizzati da ricomparsa o peggioramento dei sintomi nel 93% dei casi. È stato riconosciuto che la maggior parte dei casi includeva l'assunzione concomitante di farmaci noti per scatenare possibili reazioni epatiche avverse e che la combinazione di inibitori della COX-2 o FANS con flupirtina può aumentare significativamente la gravità delle reazioni epato-biliari.

Il PRAC ha osservato che, in base ai dati clinici e istologici, l'epatotossicità di flupirtina potrebbe essere mediata dal sistema immunitario e che l'epatotossicità associata al trattamento con flupirtina potrebbe essere una reazione avversa al farmaco di tipo B o idiosincrasica.

In base ai dati attualmente disponibili descritti sopra, il PRAC ha concluso che flupirtina è associata a un maggior rischio di epatotossicità. Poiché nelle prime due settimane di trattamento non sono stati finora identificati casi di epatotossicità, inclusi casi con esito fatale o che hanno portato a un trapianto di fegato, il PRAC ha concluso che l'uso di flupirtina debba essere limitato a un massimo di due settimane di trattamento.

Inoltre, il trattamento con flupirtina non è raccomandato in pazienti con malattie epatiche preesistenti o in associazione ad altri medicinali noti per causare danni epatici. La funzione epatica deve inoltre

essere monitorata attentamente, cioè settimanalmente, durante il trattamento con flupirtina, che deve essere interrotto in caso di sintomi e segni di disturbi epatici.

Efficacia clinica

I dati sull'efficacia di flupirtina nel dolore cronico sono molto limitati. La maggior parte degli studi presentati riguardano la gestione del dolore nell'uso a breve termine mentre la gestione del dolore cronico è relativa all'uso a lungo termine nella maggior parte dei casi. I due studi clinici a lungo termine presentati (che sono stati messi a disposizione dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale) non erano controllati e riguardavano l'uso di flupirtina in uno studio di 2 - 6 mesi⁵ e di un anno^{6,7}.

Gli studi di efficacia disponibili sono in realtà relativi a periodi non superiori a 8 settimane.

Il PRAC ha anche osservato che in base alle attuali conoscenze scientifiche, incluse le note sull'indagine clinica dei medicinali per il trattamento del dolore nocicettivo (CPMP/EWP/612/00), sono richiesti dati clinici su almeno 3 mesi di trattamento del dolore dorsale cronico da lieve a moderatamente grave. Ciò è particolarmente importante per quanto riguarda il modello del dolore dorsale a causa dell'elevato tasso atteso di remissione spontanea.

Il PRAC ha quindi ritenuto che i medicinali contenenti flupirtina mostrino un'efficacia molto limitata nella gestione del dolore cronico. Alla luce dell'epatotossicità e dell'efficacia molto limitata, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti flupirtina nella gestione del dolore cronico non è più favorevole.

Il PRAC ha ritenuto che negli studi sull'uso a breve termine, l'efficacia di flupirtina nel dolore acuto fosse almeno comparabile a quella dei confronti. Il PRAC ritiene che vi siano prove sufficienti sull'efficacia nell'indicazione del dolore acuto (nocicettivo) (lieve, moderato e grave).

Misure di minimizzazione dei rischi

Nel quadro delle misure di minimizzazione dei rischi, il PRAC ha raccomandato modifiche alle informazioni sul prodotto per tutti i medicinali contenenti flupirtina. Le modifiche hanno lo scopo di evidenziare l'uso limitato a un massimo di due settimane di trattamento, quindi solo per il dolore acuto e quando gli altri analgesici sono controindicati.

Sempre allo scopo di minimizzare il rischio di epatotossicità associato a flupirtina, la funzione epatica deve essere strettamente monitorata e l'uso di flupirtina deve essere controindicato in pazienti con malattie epatiche preesistenti. Inoltre, la maggiore frequenza con cui sono stati osservati marcatori epatobiliari negli studi clinici ha determinato una maggiore frequenza di reazioni avverse al farmaco e di conseguenza modifiche a questo riguardo delle informazioni sul prodotto.

La formulazione esatta raccomandata dal PRAC per i paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo è riportata nell'allegato III di questa raccomandazione.

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

Alla luce dei rischi di epatotossicità, il PRAC ha ritenuto che fosse necessario raccomandare ulteriori misure di minimizzazione dei rischi per garantire la sicurezza e l'uso efficace nel dolore acuto.

Il PRAC ha anche raccomandato la presentazione annuale dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza.

Il PRAC ha approvato una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) per comunicare l'esito del presente riesame agli operatori sanitari, in particolare l'indicazione limitata e la massima durata d'uso e per evidenziare il rischio di epatotossicità e le misure necessarie per minimizzare tale rischio.

Il PRAC ha anche concordato sulla necessità di un piano di gestione dei rischi da presentare insieme al protocollo di uno studio sull'utilizzazione del medicinale allo scopo di caratterizzare le pratiche di prescrizione durante l'uso clinico tipico in gruppi rappresentativi di prescrittori.

Inoltre il PRAC ha richiesto che, nell'ambito della presentazione del piano di gestione dei rischi, venga presentato il protocollo di uno studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione (PASS) per valutare l'efficacia delle attività di minimizzazione dei rischi.

Infine, sono necessari materiali formativi per informare chiaramente i prescrittori e i pazienti sui rischi di epatotossicità associati a flupirtina e sulle misure necessarie per minimizzare tali rischi. Il PRAC ha richiesto la loro presentazione nel quadro del piano di gestione dei rischi.

Rapporto rischi/benefici

In base ai dati attualmente disponibili descritti sopra, il PRAC ha concluso che flupirtina è associata a un maggior rischio di epatotossicità. Poiché nelle prime due settimane di trattamento non sono stati finora identificati casi di epatotossicità, inclusi casi con esito fatale o che hanno portato a un trapianto di fegato, il PRAC ha concluso che l'uso di flupirtina debba essere limitato a un massimo di due settimane. Alla luce di ciò e dell'efficacia molto limitata di flupirtina nella gestione del dolore cronico, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti flupirtina nel trattamento del dolore cronico non è più favorevole.

Per il trattamento del dolore acuto, il PRAC ha evidenziato che i benefici sono ancora superiori ai rischi di epatotossicità quando il trattamento con altri analgesici (ad esempio antinfiammatori non steroidei, oppioidi deboli) è controindicato. Per garantire un rapporto rischi/benefici favorevole in questa indicazione, il PRAC ha concluso che il trattamento debba essere limitato a un massimo di 2 settimane.

Inoltre, il trattamento con flupirtina è controindicato in pazienti con malattie epatiche preesistenti o in associazione ad altri medicinali noti per causare danni epatici. La funzione epatica deve inoltre essere monitorata attentamente, cioè settimanalmente, durante il trattamento con flupirtina, che deve essere interrotto in caso di sintomi e segni di disturbi epatici. Il PRAC ha inoltre concordato su attività supplementari di farmacovigilanza e su misure di minimizzazione dei rischi.

Conclusioni generali e condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerati tutti i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per scritto e nella spiegazione orale, il PRAC ha concluso che:

- a. i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono sponsorizzare uno studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione insieme alla valutazione di follow-up dei risultati di tale studio;

- b. i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono applicare le misure di minimizzazione dei rischi;
- c. le autorizzazioni all'immissione in commercio devono essere modificate.

Il PRAC ha considerato la necessità di una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) per trasmettere l'esito della presente revisione.

Il PRAC ha anche raccomandato che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenti un piano completo di gestione dei rischi (RMP) entro un determinato periodo di tempo. Deve inoltre essere presentato, come parte dell'RMP, il protocollo dello studio sull'utilizzazione dei medicinali allo scopo di caratterizzare, in gruppi rappresentativi di prescrittori, le procedure di prescrizione per questi prodotti durante il loro uso clinico tipico e di valutare le ragioni principali della prescrizione.

Il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti flupirtina nel trattamento del dolore acuto resta favorevole e soggetto alle restrizioni, avvertenze e altre modifiche alle informazioni sul prodotto, attività supplementari di farmacovigilanza e misure aggiuntive di minimizzazione dei rischi concordate.

Per quanto riguarda la gestione del dolore cronico, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici in questa indicazione non è più favorevole.

Motivazioni per la raccomandazione del PRAC

Considerando che

- Il PRAC ha considerato la procedura ai sensi dell'articolo 107i della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti flupirtina.
- Il PRAC ha riesaminato tutti i dati disponibili ottenuti da studi clinici e non-clinici, studi epidemiologici, segnalazioni spontanee e letteratura pubblicata sulla sicurezza ed efficacia dei medicinali contenenti flupirtina, oltre che la documentazione presentata dalle parti interessate per quanto riguarda il rischio di epatotossicità.
- Il PRAC ritiene che i dati sulla sicurezza forniscano prove di un maggior rischio di epatotossicità, inclusi casi con esito fatale o che hanno portato a un trapianto di fegato, quando la durata del trattamento è superiore a 2 settimane.
- Il PRAC ha ritenuto che i medicinali contenenti flupirtina mostrino un'efficacia molto limitata nella gestione del dolore cronico. Alla luce dell'epatotossicità e dell'efficacia molto limitata, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti flupirtina nella gestione del dolore cronico non è più favorevole.
- Il PRAC ha concluso che, alla luce dei dati sulla sicurezza attualmente disponibili, per mantenere un rapporto rischi/benefici favorevole nella gestione del dolore acuto, la durata del trattamento con i medicinali contenenti flupirtina debba essere limitata a 2 settimane e che essi debbano essere controindicati in pazienti con malattie epatiche preesistenti. Inoltre, la funzione epatica dei pazienti deve essere monitorata ogni settimana completa di trattamento e il trattamento deve essere interrotto se si manifestano segni di problemi epatici.
- Il PRAC ha anche concluso che esiste la necessità di ulteriori misure di minimizzazione dei rischi come l'informazione ai pazienti e agli operatori sanitari. Sono state concordate comunicazioni dirette ai professionisti sanitari, insieme alle scadenze per la loro distribuzione, e

che debba essere condotto un studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione oltre a uno studio sull'utilizzazione del medicinale.

Il PRAC, di conseguenza, ha concluso che in virtù dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE il rapporto rischi/benefici per i medicinali contenenti flupirtina nella gestione del dolore cronico non è favorevole.

Il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti flupirtina resta favorevole nel trattamento del dolore acuto, soggetto alle restrizioni, controindicazioni, avvertenze e altre modifiche alle informazioni sul prodotto e a misure aggiuntive di minimizzazione dei rischi.

Il PRAC, in conformità all'articolo 107j, paragrafo 3 della direttiva 2001/83/CE, ha raccomandato a maggioranza che

- a. i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sponsorizzino uno studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione insieme alla valutazione di follow-up dei risultati di tale studio e uno studio sull'utilizzazione del medicinale (vedere allegato IV – Condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio);
- b. i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio applichino le misure di minimizzazione dei rischi;
- c. le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti flupirtina (vedere allegato I) siano modificate (in conformità alle modifiche delle informazioni sul prodotto stabilite nell'allegato III).

2. Spiegazione dettagliata delle differenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Riesaminata la raccomandazione del PRAC, il CMDh ha concordato con le conclusioni scientifiche generali e con i motivi della raccomandazione. Il CMDh ha però considerato che fossero necessarie variazioni alla formulazione proposta per il paragrafo 2 del foglio illustrativo, per rispecchiare accuratamente le modifiche raccomandate dal PRAC al paragrafo 4.3 "Controindicazioni" del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Il CMDh ha quindi riformulato questo paragrafo nel modo seguente:

2. Cosa deve sapere prima di usare <nome del prodotto>

[La formulazione seguente deve essere inserita nei paragrafi pertinenti]

[Forme farmaceutiche orali e supposte]

Non <prenda> <usi> <nome del prodotto> se:

- soffre di malattie epatiche preesistenti
- soffre di alcolismo
- usa contemporaneamente altri medicinali noti per causare lesioni epatiche indotte da farmaci.

[Soluzione iniettabile (i.m.)]

Non usi <nome del prodotto> se:

- soffre di malattie epatiche preesistenti
- soffre di alcolismo
- usa contemporaneamente altri medicinali noti per causare lesioni epatiche indotte da farmaci.

[...]

Avvertenze e precauzioni

[Tutte le forme farmaceutiche]

Il medico valuterà la funzione epatica ogni settimana durante il trattamento con <nome del prodotto> in quanto sono stati segnalati, in associazione con la terapia con flupirtina, aumento degli enzimi epatici, epatite e insufficienza epatica. Se i test della funzione epatica mostrano risultati patologici, il medico le chiederà di interrompere immediatamente l'assunzione/l'uso di <nome del prodotto>.

Se dovesse osservare sintomi che potrebbero indicare danni epatici durante il trattamento con <nome del prodotto> (come perdita di appetito, nausea, vomito, disagio addominale, affaticamento, urine scure, ittero, prurito) deve interrompere l'assunzione/l'uso di <nome del prodotto> e rivolgersi immediatamente a un medico.

[...]

Posizione del CMDh

Il CMDh, in considerazione della raccomandazione del PRAC in data 13 giugno 2013 a norma dell'articolo 107k, paragrafi 1 e 2 della direttiva 2001/83/CE, ha raggiunto una posizione in merito alla variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti flupirtina per i quali i paragrafi rilevanti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono stabiliti nell'allegato III e sottoposti alle condizioni stabilite nell'allegato IV.