

## **Aneks II**

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu z zastrzeżeniami oraz szczegółowe wyjaśnienie różnic w stosunku do zalecenia PRAC**

## **Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu z zastrzeżeniami oraz szczegółowe wyjaśnienie różnic w stosunku do zalecenia PRAC**

CMDh rozważył poniższe zalecenie PRAC z dnia 13 czerwca 2013 r. dotyczące produktów leczniczych zawierających flupirytynę.

### **1. Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC dotyczącej produktów leczniczych zawierających flupirytynę**

Flupirytyna jest „związkiem selektywnie otwierającym neuronalny kanał potasowy” (ang. selective neuronal potassium channel opener, SNEPCO), który działa poprzez zmniejszanie nadmiernej aktywności elektrycznej prowadzącej do wielu dolegliwości bólowych. Działa ona także jako pośredni antagonist receptoru N-metylo-D-asparaginianu (NMDA).

Flupirytyna jest dopuszczona do obrotu w Unii Europejskiej od 1984 r. jako środek przeciwbólowy alternatywny dla opioidów i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w leczeniu ostrego i przewlekłego bólu (takiego jak bolesne napięcie mięśni, bóle głowy typu napięciowego, bóle nowotworowe, bóle menstruacyjne oraz ból po urazach lub zabiegach ortopedycznych).

Flupirytyna jest dostępna w postaci kapsułek 100 mg o natychmiastowym uwalnianiu, tabletek 400 mg o zmodyfikowanym uwalnianiu, czopków 75 mg i 150 mg oraz roztworu do wstrzykiwań (100 mg). Ogólnie preparaty doustne i doodbytnicze są wskazane w leczeniu bólu ostrego i przewlekłego, a postać do wstrzykiwań jest wskazana do krótkotrwałego stosowania w leczeniu bólu ostrego, takiego jak ból pozabiegowy. WHO ustaliła dawkę dobową (DDD) flupirytyny przyjmowanej doustnie na 400 mg. Maksymalna dawka dobowa nie powinna przekraczać 600 mg. Zasadniczo zaleca się, aby czas trwania leczenia był ustalany indywidualnie przez lekarza przepisującego lek.

Produkty lecznicze zawierające flupirytynę, wydawane wyłącznie z przepisu lekarza, są obecnie zatwierdzone w 11 państwach członkowskich Unii: w Bułgarii, Estonii, Niemczech, na Węgrzech, we Włoszech, na Łotwie, Litwie, w Polsce, Portugalii, Rumunii i na Słowacji. Kapsułki 100 mg o natychmiastowym uwalnianiu są dostępne we wszystkich tych krajach. Inne moce dawki i postacie farmaceutyczne są dostępne wyłącznie w Niemczech.

W Niemczech stwierdzono największe narażenie pacjentów na flupirytynę, stale rosnące z 7,9 miliona DDD w roku 2001 do 28,1 miliona DDD w roku 2011. Choć tabletki 400 mg o zmodyfikowanym uwalnianiu są dopuszczone do obrotu wyłącznie w Niemczech, od 2007 roku są one najczęściej przepisywanym preparatem na terenie Unii.

Właściwy organ narodowy Niemiec (BfArM) zidentyfikował rosnącą liczbę reakcji hepatotoksyczności (prawdopodobnie idiosynkratycznych), które zgłoszono w związku ze stosowaniem flupirytyny. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono łączną liczbę 330 przypadków zaburzeń czynności wątroby lub dróg żółciowych, z których 49 obejmowało niewydolność wątroby, a 15 zakończyło się śmiercią lub wymagało przeszczepu wątroby. W opublikowanych wynikach badań klinicznych nie było zgłoszeń dotyczących niewydolności wątroby. Jednak w opublikowanych wynikach trzech badań<sup>1,2,3</sup> zgłoszono podwyższone stężenia

<sup>1</sup> Li C, Ni J, Wang Z i wsp. *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;

<sup>2</sup> 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;

aminotransferaz odpowiednio u 3%, 31% i 58,6% pacjentów leczonych flupirytyną. W innej publikacji<sup>4</sup> opisano sześć przypadków uszkodzenia wątroby wywołanego przez flupirytynę, w tym jeden wymagający przeszczepu wątroby.

Na podstawie wyżej przedstawionych obaw związanych z bezpieczeństwem stosowania leku oraz późniejszej oceny dostępnych danych dotyczących skuteczności flupirytyny w leczeniu przewlekłego i ostrego bólu BfArM uznał stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku za niekorzystny w leczeniu przewlekłego bólu i potencjalnie korzystny w leczeniu ostrego bólu pod warunkiem skutecznego wdrożenia działań służących zminimalizowaniu ryzyka (np. ograniczenia czasu trwania leczenia, ścisłego monitorowania czynności wątroby) i w związku z tym, zgodnie z art. 107i dyrektywy 2001/83/WE, w dniu 28 lutego 2013 r. wszczął pilną procedurę unijną.

PRAC dokonał oceny danych przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne i innych interesariuszy, pochodzących z badań klinicznych i nieklinicznych, badań epidemiologicznych, spontanicznych zgłoszeń i opublikowanego piśmiennictwa.

Od 1999 roku produkty lecznicze zawierające flupirytynę zastosowano łącznie u 11,8 miliona pacjentów.

### **Bezpieczeństwo kliniczne stosowania**

Zgodnie z bazą danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku do dnia 28 marca 2013 r. zgłoszono łączną liczbę 570 ciężkich (421) i łagodniejszych (149) przypadków zaburzeń czynności wątroby związanych ze stosowaniem flupirytyny. Większość zgłoszeń dotyczyła przypadków podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych, żółtaczkę, a także zapalenia lub niewydolności wątroby.

Wskaźnik zgłoszeń przypadków zaburzeń czynności wątroby związanych ze stosowaniem flupirytyny (bez względu na przyczynowość) wynosi 15,2 przypadków/100 000 pacjentolat (na podstawie narażenia pacjentów wynoszącego 893 000 pacjentolat).

W okresie od 1999 r. do marca 2013 r. wśród spontanicznych zgłoszeń oraz w piśmiennictwie obejmującym 15 przypadków śmiertelnych zidentyfikowano łączną liczbę 136 zgłoszeń dotyczących uszkodzenia wątroby wywołanego przez lek (ang. drug induced liver injury, DILI), martwicy wątroby oraz niewydolności wątroby zakończonej śmiercią.

Czas potrzebny do wystąpienia niewydolności wątroby obserwowany wśród zgłoszeń spontanicznych wyniósł 2–3 tygodnie, 3–8 tygodni, 8–13 tygodni oraz >13 tygodni w czterech grupach, z których każda stanowiła po 25% wszystkich przypadków (informacja dotycząca czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia niewydolności, była dostępna w 35 z całkowitej liczby 49 przypadków). Śmierć spowodowaną niewydolnością wątroby lub konieczność przeszczepu wątroby w 25% przypadków obserwowano po leczeniu trwającym 3–5 tygodni, a w pozostałych

---

<sup>3</sup> 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;

<sup>4</sup> Puls F, Agne C, Klein F i wsp. *Pathology of flupirtine-induced liver injury: a histological and clinical study of six cases.* Virchows Arch 2011; 458(6): 709-16;

przypadkach — po leczeniu trwającym 60 dni (informacje te są dostępne tylko dla 8 z łącznej liczby 15 przypadków śmiertelnych).

Dane z piśmiennictwa oraz dane z randomizowanych badań klinicznych<sup>1·2·3·4</sup> wykazały związek z leczeniem flupirytyną wzrost stężenia markerów upośledzenia czynności wątroby i dróg żółciowych. W 93% przypadków potencjalnie związanych z leczeniem flupirytyną, w których zgłoszono wykonanie testu prowokacji, wystąpił nawrót lub nasilenie objawów. Należy wspomnieć, że w większości z tych przypadków stosowano jednocześnie inne leki, które potencjalnie mogą wywoływać działania niepożądane związane z czynnością wątroby, oraz że skojarzenie inhibitorów COX-2 lub NLPZ z flupirytyną może istotnie nasilić reakcje ze strony wątroby i dróg żółciowych.

PRAC zauważył, że na podstawie cech klinicznych i histologicznych można stwierdzić, iż hepatotoksyczność flupirytyny może być zależna od układu odpornościowego, a zjawisko to, występujące w związku z leczeniem flupirytyną, może być określone jako niepożądane działanie leku typu B lub o charakterze idiosynkratycznym.

Na podstawie wyżej opisanych dostępnych danych PRAC stwierdził, że flupirytyna jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hepatotoksyczności. Ponieważ do tej pory w pierwszych dwóch tygodniach leczenia nie zidentyfikowano przypadków hepatotoksyczności, w tym przypadków śmiertelnych lub wymagających przeszczepu wątroby, PRAC stwierdził, że maksymalny czas stosowania flupirytyny należy ograniczyć do dwóch tygodni.

Dodatkowo leczenie flupirytyną nie jest zalecane u pacjentów z występującą wcześniej chorobą wątroby lub w skojarzeniu z innymi lekami wywołującymi uszkodzenie wątroby. Ponadto w trakcie leczenia czynność wątroby należy ściśle (tj. w każdym tygodniu) monitorować, a w razie wystąpienia objawów i przesłanek świadczących o zaburzeniach czynności wątroby leczenie należy przerwać.

### **Skuteczność kliniczna**

Dane dotyczące skuteczności flupirytyny w leczeniu przewlekłego bólu są bardzo ograniczone. Większość przedstawionych badań dotyczy leczenia bólu wyłącznie w trakcie krótkotrwałego stosowania leku, a leczenie przewlekłego bólu w większości przypadków jest związane z jego długotrwałym stosowaniem. W dwóch przedstawionych długoterminowych badaniach klinicznych (których wyniki udostępniono po wydaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu) nie uwzględniono grupy kontrolnej, a stosowanie flupirytyny badano w okresie 2–6 miesięcy<sup>5</sup> oraz jednego roku<sup>6·7</sup>.

Dostępne badania mające na celu określenie skuteczności obejmują w istocie okres nie dłuższy niż 8 tygodni.

PRAC zauważył również, że zgodnie z aktualną wiedzą naukową, w tym ze wskazówkami dotyczącymi badań klinicznych produktów leczniczych przeznaczonych do leczenia bólu

<sup>5</sup> 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

<sup>6</sup> 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, (publikacja — patrz niżej)

<sup>7</sup> Herrmann WM, Hiersemenzel R, Aigner M i wsp.: *Die Langzeitverträglichkeit von Flupirtin. Offene multizentrische Studie über ein Jahr.* Fortschr. Med. 111 (1993) 46-50

nocyceptywnego (CPMP/EWP/612/00), wymagane są dane kliniczne z trwającego co najmniej 3 miesiące leczenia przewlekłego bólu pleców o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Zastosowanie modelu bólu pleców jest szczególnie ważne z uwagi na oczekiwany wysoki odsetek samoistnej regresji.

W związku z tym PRAC uznał, że produkty lecznicze zawierające flupirтынę wykazują zaledwie bardzo ograniczoną skuteczność w leczeniu przewlekłego bólu. Z uwagi na występowanie hepatotoksyczności oraz bardzo ograniczoną skuteczność PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających flupirтынę w leczeniu przewlekłego bólu nie jest już uznawany za korzystny.

PRAC uznał, że w badaniach z krótkoterminowym zastosowaniem flupirтыны jej skuteczność w leczeniu ostrego bólu była co najmniej porównywalna z produktami porównawczymi. PRAC uważa dowody na skuteczność flupirтыны w leczeniu ostrego (nocyceptywnego) bólu o nasileniu łagodnym, umiarkowanym i ciężkim za wystarczające.

### **Środki służące zminimalizowaniu ryzyka**

W ramach działań służących zminimalizowaniu ryzyka PRAC zalecił wprowadzenie zmian w informacji o produkcie dla wszystkich produktów leczniczych zawierających flupirтынę. Zmiany te mają obejmować ograniczenie czasu leczenia do dwóch tygodni, co zawęży stosowanie tych produktów do przypadków ostrego bólu, w których stosowanie innych leków przeciwbólowych jest przeciwwskazane.

Dalsze zmiany mające również na celu zminimalizowanie ryzyka hepatotoksyczności związanej ze stosowaniem flupirтыны to konieczność ścisłego monitorowania czynności wątroby w trakcie leczenia oraz przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów z występującą wcześniej chorobą wątroby. Dodatkowo częstość występowania podwyższonego stężenia markerów czynności wątroby i dróg żółciowych w badaniach klinicznych skutkuje częstszym występowaniem wspomnianych niepożądanych działań leku, co należy również uwzględnić w zmianach w informacji o produkcie.

Zalecana przez PRAC dokładna treść odpowiednich punktów charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) oraz ulotki dla pacjenta znajduje się w Aneksie III niniejszego zalecenia.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności PRAC uznał za konieczne zalecenie dalszych działań służących zminimalizowaniu ryzyka w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania produktów w leczeniu ostrego bólu.

PRAC zalecił też coroczne przedstawianie okresowych raportów o bezpieczeństwie.

PRAC zezwolił na rozesłanie pisma do personelu medycznego (ang. Direct Healthcare Professional Communication, DHPC), mającego na celu poinformowanie o wyniku niniejszej oceny, zwłaszcza o ograniczeniu wskazania i maksymalnym czasie trwania leczenia, a także podkreślenie ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności oraz działań koniecznych do zminimalizowania tego ryzyka.

PRAC uznał też, że konieczne jest przedłożenie planu zarządzania ryzykiem wraz z protokołem badania nad stosowaniem leku w celu opisanie praktyk w przepisywaniu tych produktów leczniczych w typowych zastosowaniach klinicznych przez reprezentatywne grupy lekarzy.

Ponadto PRAC nakazał również przedłożenie wraz z planem zarządzania ryzykiem protokołu badania bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu (ang. Post Authorisation Safety Study, PASS) w celu oceny skuteczności działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

Ostatnim wymogiem jest przygotowanie materiałów edukacyjnych z czytelnymi informacjami dla lekarzy przepisujących leki oraz dla pacjentów o ryzyku wystąpienia hepatotoksyczności związanej ze stosowaniem flupiryny, a także o działaniach niezbędnych do zminimalizowania tego ryzyka. PRAC zażądał ich przedłożenia wraz z planem zarządzania ryzykiem.

### **Stosunek korzyści do ryzyka**

Na podstawie wyżej opisanych dostępnych danych PRAC stwierdził, że flupiryna jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hepatotoksyczności. Ponieważ do tej pory w pierwszych dwóch tygodniach leczenia nie zidentyfikowano przypadków hepatotoksyczności, w tym przypadków śmiertelnych lub wymagających przeszczepu wątroby, PRAC stwierdził, że maksymalny czas stosowania flupiryny należy ograniczyć do dwóch tygodni. W związku z powyższym oraz z uwagi na bardzo ograniczoną skuteczność flupiryny w leczeniu przewlekłego bólu PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających flupirynę w leczeniu przewlekłego bólu nie jest już uznawany za korzystny.

W kwestii leczenia ostrego bólu PRAC uznał, że korzyść ze stosowania tych leków w dalszym ciągu przewyższa ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności w przypadku, gdy leczenie z użyciem innych leków przeciwbólowych (np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych, słabych opioidów) jest przeciwwskazane. PRAC stwierdził, że w celu zapewnienia korzystnego stosunku korzyści do ryzyka maksymalny czas leczenia należy ograniczyć do 2 tygodni.

Dodatkowo leczenie flupiryną jest przeciwwskazane u pacjentów z występującą wcześniej chorobą wątroby lub w skojarzeniu z innymi lekami wywołującymi uszkodzenie wątroby. Ponadto w trakcie leczenia czynność wątroby należy ściśle (tj. w każdym tygodniu) monitorować, a po wystąpieniu objawów i przesłanek świadczących o zaburzeniach czynności wątroby leczenie należy przerwać. Ponadto PRAC uzgodnił dodatkowe czynności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz działania służące zminimalizowaniu ryzyka.

### **Wnioski ogólne i warunki pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

Po uwzględnieniu ogółu danych przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne na piśmie oraz w formie wyjaśnień ustnych PRAC zalecił, aby:

- a. podmioty odpowiedzialne sfinansowały badanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów po wprowadzeniu do obrotu wraz z oceną następczą wyników tego badania;
- b. podmioty odpowiedzialne wprowadziły działania służące zminimalizowaniu ryzyka;

- c. treść pozwoleń na dopuszczenie do obrotu została zmieniona.

PRAC uznał, że potrzebne jest rozesłanie pisma do personelu medycznego (DHPC), którego celem jest poinformowanie o wynikach niniejszej oceny.

PRAC zalecił też, aby podmiot odpowiedzialny przedłożył pełen plan zarządzania ryzykiem (ang. risk management plan, RMP) w określonych ramach czasowych. Jako część planu zarządzania ryzykiem należy również przedłożyć protokół badania nad stosowaniem leku w celu opisanie praktyk w przepisywaniu tych produktów leczniczych w typowych zastosowaniach klinicznych przez reprezentatywne grupy lekarzy, a także w celu oceny głównych powodów ich przepisywania.

PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających flupirтынę w leczeniu ostrego bólu jest w dalszym ciągu korzystny pod warunkiem wprowadzenia ograniczeń, ostrzeżeń i innych zmian w informacji o produkcie, a także dodatkowych czynności w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

W kwestii leczenia przewlekłego bólu PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania tych produktów w tym wskazaniu nie jest już uznawany za korzystny.

#### **Podstawy do zalecenia PRAC**

Zważywszy, że:

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 107i dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających flupirтынę;
- PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych z badań klinicznych i nieklinicznych, badań epidemiologicznych, spontanicznych zgłoszeń i opublikowanego piśmiennictwa, dotyczących bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności produktów leczniczych zawierających flupirтынę, a także przesłanych przez interesariuszy danych dotyczących ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności;
- PRAC jest zdania, iż dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków dostarczają dowodów na zwiększone ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności, w tym przypadków śmiertelnych lub wymagających przeszczepu wątroby, gdy czas trwania leczenia wynosi powyżej 2 tygodni;
- PRAC uznał, że produkty lecznicze zawierające flupirтынę wykazują zaledwie bardzo ograniczoną skuteczność w leczeniu przewlekłego bólu. Z uwagi na występowanie hepatotoksyczności oraz bardzo ograniczoną skuteczność PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających flupirтынę w leczeniu przewlekłego bólu nie jest już uznawany za korzystny;
- na podstawie dostępnych obecnie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających flupirтынę PRAC stwierdził, że aby utrzymać korzystny stosunek korzyści do ryzyka czas ich stosowania należy ograniczyć do 2 tygodni z przeciwwskazaniem w przypadku pacjentów z występującą wcześniej chorobą wątroby.

Dodatkowo po każdym pełnym tygodniu leczenia należy monitorować czynność wątroby u leczonych pacjentów i przerwać leczenie w razie wystąpienia oznak zaburzeń;

- PRAC stwierdził też, że potrzebne jest wprowadzenie dalszych działań służących zminimalizowaniu ryzyka, takich jak przekazanie informacji dla pacjentów i personelu medycznego. Uzgodniono również konieczność rozesłania pisma do personelu medycznego wraz terminarzem jego dystrybucji, a także przeprowadzenia badania bezpieczeństwa po wprowadzeniu leków do obrotu oraz badania nad stosowaniem leków.

W rezultacie PRAC stwierdził, że zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających flupirтынę w leczeniu przewlekłego bólu nie jest korzystny.

PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających flupirтынę w leczeniu ostrego bólu jest w dalszym ciągu korzystny, pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych ograniczeń, przeciwwskazań, ostrzeżeń i innych zmian w informacji o produkcie, a także dodatkowych działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

Zgodnie z art. 107j ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE PRAC większością głosów zalecił, aby:

- a. podmioty odpowiedzialne sfinansowały badanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów po wprowadzeniu do obrotu wraz z oceną następczą wyników tego badania, a także badanie nad stosowaniem leku (patrz Aneks IV — Warunki pozwoleń na dopuszczenie do obrotu);
- b. podmioty odpowiedzialne wprowadziły działania służące zminimalizowaniu ryzyka;
- c. treść pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających flupirтынę (patrz Aneks I) została zmieniona (zgodnie ze zmianami w informacji o produkcie zawartymi w Aneksie III).

## **2. Szczegółowe wyjaśnienie różnic w stosunku do zalecenia PRAC**

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CMDh zgodził się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia. Jednak CMDh uznał za konieczne wprowadzenie zmian w zaproponowanej treści punktu 2 ulotki dla pacjenta, odzwierciedlających wszystkie zalecone przez PRAC zmiany w punkcie 4.3 „Przeciwwskazania” ChPL.

W związku z tym CMDh zmienił treść tego punktu na następującą:

### **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku < nazwa produktu >**



*[Należy wstawić poniższe zapisy w odpowiednich punktach]*

***[Postacie doustne i czopki]***

**Kiedy nie należy <przyjmować><stosować> leku <Nazwa produktu>:**

- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby
- jeśli u pacjenta występuje choroba alkoholowa
- jeśli pacjent jednocześnie stosuje inne produkty lecznicze wywołujące uszkodzenie wątroby.

***[Roztwór do wstrzykiwań (domięśniowo)]***

**Kiedy nie należy stosować leku <Nazwa produktu>:**

- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby
  - jeśli u pacjenta występuje choroba alkoholowa
  - jeśli pacjent jednocześnie stosuje inne produkty lecznicze wywołujące uszkodzenie wątroby.
- [...]

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

***[Wszystkie postacie farmaceutyczne]***

Lekarz prowadzący w każdym tygodniu stosowania leku <Nazwa produktu> będzie badał czynność wątroby pacjenta, ponieważ w związku z leczeniem flupirytyną zgłaszano podwyższone stężenie enzymów wątrobowych oraz zapalenie i niewydolność wątroby. Jeśli wyniki badania czynności wątroby będą nieprawidłowe, lekarz zaleci pacjentowi natychmiastowe przerwanie przyjmowania/stosowania leku <Nazwa produktu>.

W razie zaobserwowania jakichkolwiek objawów mogących wskazywać na uszkodzenie wątroby podczas stosowania leku <Nazwa produktu> (jak np. utrata apetytu, nudności, wymioty, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, zmęczenie, ciemny mocz, żółtaczka, świąd) należy przerwać przyjmowanie/stosowanie leku <Nazwa produktu> i natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską.

[...]

**Opinia CMDh**

Po rozważeniu zalecenia PRAC z dnia 13 czerwca 2013 r. zgodnie z art. 107k ust. 1 i 2 dyrektywy 2001/83/WE CMDh podjął decyzję o zmianie warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających flupirytynę, w przypadku których odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta przedstawiono w Aneksie III, pod warunkami przedstawionymi w Aneksie IV.