

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Flupirtyna Generics przeznaczone do publicznej wiadomości (*Elements for a Public Summary*)

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby (*Overview of disease epidemiology*)

Ostry ból rozpoczyna się nagle i ma zwykle charakter silnego bólu. Stanowi on sygnał ostrzegawczy choroby lub zagrożenia dla ciała. Ostry ból może być spowodowany wieloma zdarzeniami lub okolicznościami, w tym: zabiegiem chirurgicznym, złamaniem kości, zabiegiem stomatologicznym, oparzeniem lub skaleczeniem, porodem. Ostry ból może mieć umiarkowane natężenie i trwać tylko przez chwilę, albo może być silny i trwać tygodniami i miesiącami. W większości przypadków ból ostry nie trwa dłużej niż sześć miesięcy i zanika gdy wywołująca przyczyna została poddana leczeniu lub została wyleczona. Jednakże nieustępujący ból może prowadzić do powstania bólu przewlekłego.

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia (*Summary of treatment benefits*)

Flupirtyna jest prototypem nowej klasy związków, selektywnie otwierających neuronalny kanał potasowy (SNEPCO – Selective Neuronal Potassium Channel Opener). Jest nieopiodowym lekiem przeciwbólowym o działaniu ośrodkowym, nie powodującym powstania uzależnienia lub rozwoju tolerancji.

Flupirtyna aktywuje sprzężone z białkiem G kanały potasowe w komórkach nerwowych. Uwolnienie jonów K^+ z komórek powoduje stabilizację ich potencjału spoczynkowego, zmniejszeniu ulega aktywacja błon komórek nerwowych. Pośrednio dochodzi do zahamowania aktywacji receptorów NMDA (receptory kwasu N-metylo-D-asparaginowego), ponieważ blokada tych receptorów przez jony magnezowe nie jest zniesiona, dopóki błony komórkowe są zdepolaryzowane (pośredni antagonizm w stosunku do receptorów NMDA). W stężeniach terapeutycznych flupirtyna nie łączy się z receptorami α_1 , α_2 , 5HT₁, 5HT₂, dopaminergicznymi, benzodiazepinowymi, opiatowymi, ośrodkowymi muskarynowymi i nikotynowymi.

Trzy główne efekty będące skutkiem działania tej substancji czynnej o działaniu ośrodkowym:

Działanie przeciwbólowe

W wyniku selektywnego uaktywniania niezależnych od potencjału kanałów potasowych, i wypływu jonów K^+ , potencjał spoczynkowy komórek nerwowych stabilizuje się. Komórka nerwowa jest mniej podatna na pobudzenie. Rezultatem pośredniego antagonizmu flupirtyny w stosunku do receptorów NMDA jest zmniejszenie napływu jonów Ca^{2+} do komórek. Uwrażliwienie z powodu zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia Ca^{2+} jest osłabione. W stanie pobudzenia neuronalnego przekazywanie bólowych bodźców nocycyptywnych ulega zahamowaniu.

Działanie zmniejszające napięcie mięśni

Skutki farmakologiczne, opisane w działaniu przeciwbólowym są funkcjonalnie poparte wspieraniem wychwytu Ca^{2+} w mitochondriach; wspieranie to zostało sprawdzone w stężeniach istotnych terapeutycznie. Ze względu na związek z hamowaniem przekazywania pobudzenia do neuronów ruchowych i odpowiednim działaniem na interneurony, występuje

efektzmniejszający napięcie mięśni. Nie jest to ogólny efekt, który zwiotcza mięśnie ale przede wszystkim efekt, który zmniejsza napięcie mięśni.

Wpływ na procesy nasilania się bólu i przechodzenia bólu w stan przewlekły

Procesy przechodzenia w stan przewlekły należy rozumieć jako procesy przewodnictwa neuronalnego i są spowodowane plastycznością funkcji neuronów.

Plastyczność funkcji neuronów, poprzez indukcję procesów wewnątrzkomórkowych, powoduje tak zwany mechanizm „nakręcania” ("wind-up"); mechanizm ten prowadzi do wzmocnienia odpowiedzi na kolejne nadchodzące impulsy. Receptory NMDA mają szczególne znaczenie dla wywoływania tych zmian (ekspresja genu). Ich pośrednia blokada poprzez flupirytynę przeciwdziała klinicznemu uczuciu nasilania się bólu. Jeżeli zjawisko to już nastąpiło, stabilizacja potencjału błony powoduje odwrócenie procesu i w ten sposób wrażliwość bólowa zmniejsza się.

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia (*Unknowns relating to treatment benefits*)

Brak jest dostatecznej ilości danych dotyczących stosowania flupirytyny u kobiet w trakcie ciąży, dlatego nie należy stosować tego produktu leczniczego w trakci ciąży, chyba że lekarz uzna to za absolutnie konieczne

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania (*Summary of safety concerns*)

Istotne zidentyfikowane ryzyko (*Important identified risks*)

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne informacje (<i>What is known</i>)	Możliwość zapobiegania (<i>Preventability</i>)
Polekowe uszkodzenie wątroby	Komitet PRAC uznał, że produkty lecznicze zawierające flupirytynę wykazują bardzo ograniczoną skuteczność w leczeniu bólu chronicznego (bólu przewlekłego). W obliczu polekowych uszkodzeń wątroby oraz bardzo ograniczonej skuteczności, komitet PRAC stwierdził, że stosunek korzyść / ryzyko dla produktów leczniczych zawierających flupirytynę stosowanych w terapii bólu przewlekłego nie jest korzystny. Komitet PRAC stwierdził, że w świetle dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa w celu zachowania korzystnego stosunku korzyść / ryzyko, leczenie bólu ostrego produktami leczniczymi zawierającymi flupirytynę powinno być ograniczone do maksymalnie 2 tygodni i powinno być przeciwwskazane u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby.	Lekarze zlecający terapię powinni być poinformowani o ryzyku stosowania flupirytyny u pacjentów z zaburzeniami funkcji mózgu związanymi z wątrobą (encefalopatia wątrobowa) oraz u pacjentów z zastojem żółci (stan wywołany niedrożnością przewodów żółciowych charakteryzujący się objawami takimi jak świąd, zażółcenie skóry, jasne stolce i ciemna barwa moczu), a w związku z tym nie powinni stosować u tych pacjentów flupirytyny, ponieważ może to spowodować pogorszenie stanu, zaburzenia funkcji mózgu lub zaburzenia ruchu. Lekarz powinien być poinformowany o ryzyku stosowania flupirytyny u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą

	<p>Dodatkowo należy monitorować u pacjentów czynność wątroby.</p>	<p>wątroby lub cierpiących na alkoholizm, ponieważ maleinian flupirytyny jest rozkładany głównie w wątrobie; te grupy pacjentów nie powinny stosować flupirytyny, ze względu na możliwe zmiany poziomu stężeń enzymów wątrobowych (należy monitorować przy użyciu badań krwi, w odstępach tygodniowych).</p> <p>Podczas leczenia należy co tydzień monitorować funkcje wątroby. Jeżeli wystąpią jakiegokolwiek objawy kliniczne uszkodzenia wątroby (utrata łaknienia, nudności, wymioty, dyskomfort w jamie brzusznej, uczucie zmęczenia, ciemne zabarwienie moczu, żółtaczka, świąd) lub nieprawidłowe poziomy enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie.</p> <p>Nie należy jednocześnie stosować flupirytyny z innymi lekami, które mogą powodować polekowe uszkodzenia wątroby, u pacjentów przyjmujących paracetamol lub karbamazepinę (lek stosowany w leczeniu padaczki) lub u pacjentów z szumami usznymi (dzwonieniem w uszach), które zostały niedawno przewyżnione lub nadal istnieją.</p>
--	---	---

Istotne potencjalne zagrożenia (*Important potential risks*)

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko) (<i>Including reason why it is considered a potential risk</i>)
<p>Stosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label) w długoterminowej terapii > 2 tygodnie</p>	<p>Komitet PRAC stwierdził, że produkty zawierające flupirytynę wykazują bardzo ograniczoną skuteczność w leczeniu bólu przewlekłego. W obliczu polekowych uszkodzeń wątroby oraz bardzo ograniczonej skuteczności, komitet PRAC stwierdził, że stosunek korzyść / ryzyko dla produktów leczniczych zawierających flupirytynę stosowanych w terapii bólu przewlekłego nie jest korzystny. Komitet PRAC stwierdził, że w świetle dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa w celu zachowania korzystnego stosunku korzyść / ryzyko, leczenie bólu ostrego produktami</p>

	<p>lecznictwami zawierającymi flupirytynę powinno być ograniczone do maksymalnie 2 tygodni i powinno być przeciwwskazane u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby lub u pacjentów stosujących jednocześnie inne leki o znanym działaniu hepatotoksycznym.</p> <p>Jednocześnie należy monitorować u pacjentów czynność wątroby po każdym pełnym tygodniu leczenia, a leczenie powinno być przerwane w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zaburzenia wątroby, takich jak objawy kliniczne (utrata łaknienia, nudności, wymioty, bóle brzucha, uczucie zmęczenia, ciemne zabarwienie moczu, żółtaczkę, świąd) lub zaburzenia poziomu enzymów wątrobowych (monitorowanych co tydzień w badaniach laboratoryjnych krwi)</p>
--	---

Brakujące informacje (*Missing information*)

Risk What is known

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne informacje (<i>What is known</i>)
Stosowanie w czasie ciąży i karmienia piersią	Brak jest dostatecznej ilości danych dotyczących stosowania flupirytyny u kobiet w trakcie ciąży, dlatego nie należy stosować tego produktu leczniczego w trakcie ciąży, chyba że lekarz uzna to za absolutnie konieczne. Ponieważ flupirytyna przenika do mleka, nie wolno jej stosować w okresie karmienia piersią, chyba że jest konieczne, a karmienie piersią należy przerwać na okres leczenia flupirytyną.

VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń (*Summary of risk minimization measures by safety concern*)

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom służby zdrowia informacje dotyczące sposobu stosowania leku, zagrożeń (ryzyka) i zaleceń sposobu ich minimalizacji. Skrócona wersja w potocznej wersji języka jest przedstawiona w postaci ulotki dołączonej do opakowania. Środki opisane w tych dokumentach określone są jako rutynowe aktywności minimalizujące ryzyko.

W celu podkreślenia ryzyka hepatotoksyczności materiały edukacyjne dla lekarzy i pacjentów są dołączone do planu zarządzania ryzykiem. Pełne informacje na temat tych warunków i kluczowych elementów wszelkich materiałów edukacyjnych można znaleźć w załączniku II do informacji o produkcie, który jest opublikowany na stronie EPAR flupirytyny; jednakże sposób ich wprowadzenia w każdym kraju będzie zależał od uzgodnień pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym a odpowiednimi władzami krajowymi.

Dodatkowe aktywności minimalizujące ryzyko opisane są w załączniku 10.

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu (*Planned post authorization development plan*)

Po dopuszczeniu do obrotu nie były planowane i nie zostały przeprowadzone żadne prace rozwojowe.

VI.2.7. Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznych (*Summary of changes to the Risk Management Plan over time*)

Wersja I planu zarządzania ryzykiem dla flupirytyny została zaktualizowana do wersji 2 (niniejszej wersji) zgodnie z komentarzem na dzień 70 w RMS zawartym we Wstępnym Sprawozdaniu z Oceny (Preliminary Assessment Report) dla procedury zdecentralizowanej DE/H/4064/001/DC dla produktu Flupirtinmaleat Mylan 400 mg Retardtabletten (Flupirtine maleate), aplikant: Mylan dura GmbH, Germany, dnia 14 maja 2014.