

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek podmíněných rozhodnutí
o registraci a podrobné vysvětlení rozdílů oproti doporučení výboru
PRAC**

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek podmíněných rozhodnutí o registraci a podrobné vysvětlení rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh) zvážila níže uvedené doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) ze dne 13. června 2013 týkající se léčivých přípravků obsahujících flupirtin.

1. Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících flupirtin výborem PRAC

Flupirtin je „selektivní otevírač neuronálních draslíkových kanálů“ (SNEPCO), který působí tak, že snižuje nadměrnou elektrickou aktivitu, která vede k mnoha bolestivým stavům. Působí také jako funkční antagonist receptoru N-methyl-D-aspartátu (NMDA).

V Evropské unii je registrován od roku 1984 jako analgetikum alternativní k opioidům a jako nesteroidní protizánětlivé léčivo (NSAID) pro léčbu akutní i chronické bolesti (jako jsou bolestivé svalové tenze, tenzní bolesti hlavy, bolest při nádorovém onemocnění, dysmenorea a bolest po úrazu nebo ortopedickém chirurgickém zákroku či zranění).

Flupirtin je k dispozici ve formě 100mg tobolek s okamžitým uvolňováním, 400mg tablet s řízeným uvolňováním, 75mg a 150mg čípků a ve formě injekčního roztoku (100 mg). Celkově jsou perorální lékové formy i čípky indikovány k léčbě akutní i chronické bolesti, přičemž injekční forma je indikována ke krátkodobému použití pro akutní bolest, jako je pooperační bolest. Denní dávka definovaná (DDD) Světovou zdravotnickou organizací (WHO) je pro perorální flupirtin 400 mg. Maximální denní dávka by neměla překročit 600 mg. Celkově by trvání léčby měl pro jednotlivé pacienty stanovit předepisující lékař.

Léčivé přípravky obsahující flupirtin jsou vázány na předpis a v současnosti jsou schváleny v 11 členských státech Evropské unie: v Bulharsku, Estonsku, Itálii, Litvě, Lotyšsku, Maďarsku, Německu, Polsku, Portugalsku, Rumunsku a ve Slovenské republice. Ve všech členských státech jsou k dispozici 100mg tobolky s okamžitým uvolňováním. Další dávkování a lékové formy jsou k dispozici pouze v Německu.

Expozice pacientů flupirtinu byla v Německu vyšší a neustále se zvyšuje ze 7,9 milionu DDD v roce 2001 na 28,1 milionu DDD v roce 2011. Nejčastěji předepisovanou lékovou formou v Evropské unii od roku 2007 jsou 400mg tablety s řízeným uvolňováním, ačkoli tyto tablety jsou registrovány pouze v Německu.

Příslušný vnitrostátní orgán Německa (BfArM) zjistil narůstající počet hepatotoxických reakcí (pravděpodobně idiosynkratických) hlášených v souvislosti s flupirtinem. Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno 330 případů hepatálních a biliárních onemocnění, z nichž 49 zahrnovalo selhání jater a 15 mělo fatální následky nebo vedlo k transplantaci jater. Publikované klinické studie neuvádějí žádné případy selhání jater. Tři publikované studie^{1, 2, 3} však udávaly zvýšení hladiny transamináz u 3 %, 31 %, respektive 58,6 % pacientů léčených flupirtinem. Další publikace⁴

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, Marshall-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.

popisovala 6 případů poškození jater vyvolaných flupirtinem, včetně jednoho případu vyžadujícího transplantaci jater.

Na základě výše zmíněných bezpečnostních rizik a dále po zvážení současných důkazů o účinnosti flupirtinu v rámci léčby akutní a chronické bolesti byl německý orgán BfArM toho názoru, že v rámci léčby chronické bolesti není poměr přínosů a rizik příznivý a že poměr přínosů a rizik je potenciálně příznivý u akutní bolesti, pokud jsou účinně zavedena opatření pro minimalizaci rizik (např. omezená délka léčby, pečlivé monitorování jater), a proto dne 28. února 2013 zahájil naléhavý postup Unie podle článku 107i směrnice 2001/83/ES.

Výbor PRAC přezkoumal údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci a dalšími zúčastněnými stranami z klinických a neklinických studií, epidemiologických studií, spontánních hlášení a publikované literatury.

Léčivými přípravky obsahujícími flupirtin bylo od roku 1999 léčeno celkem 11,8 milionu pacientů.

Klinická bezpečnost

Podle bezpečnostní databáze držitele rozhodnutí o registraci, který je vedoucí společností na trhu, bylo do 28. března 2013 hlášeno celkem 570, z toho 421 závažných a 149 nezávažných, případů účinků flupirtinu na játra. Ve většině případů se jednalo o zvýšené hladiny jaterních enzymů, žloutenku, hepatitidu nebo selhání jater.

Míra hlášení o účincích flupirtinu na játra (bez ohledu na kauzalitu) je 15,2 případu / 100 000 pacientoroků (na základě expozice pacientů 893 000 pacientoroků).

V období od roku 1999 do března 2013 bylo na základě spontánních hlášení a literatury identifikováno celkem 136 případů poškození jater vyvolaného léčivým přípravkem obsahujícím flupirtin (DILI, nekróza jater, selhání jater, včetně fatálních případů), včetně 15 případů s fatálními následky.

Čas do nástupu selhání jater pozorovaný v rámci spontánních hlášení byl 25 % pro každé z těchto časových období: po 2–3 týdnech, po 3–8 týdnech, po 8–13 týdnech a po více než 13 týdnech (informace o času nástupu byla k dispozici u 35 z celkem 49 případů). Transplantace jater nebo fatální případy v důsledku selhání jater byly pozorovány po 3–5 týdnech léčby u 25 % případů a u zbývajících případů po 60 dnech léčby (informace jsou k dispozici u 8 z celkem 15 fatálních případů).

Údaje z literatury i randomizovaných klinických studií^{1,2,3,4} poukazují na zvýšení markerů hepatobiliárního poškození souvisejícího s léčbou flupirtinem. U 93 % případů s možným vztahem k léčbě flupirtinem, ve kterých bylo léčivo opakovaně nasazeno, došlo k opětovnému návratu poškození či zhoršení příznaků. Je nutné konstatovat, že většina případů zahrnovala souběžnou medikaci, o které je známo, že může mít nežádoucí účinky na játra a že kombinace flupirtinu s inhibitory COX-2 nebo NSAID může významně zvyšovat závažnost hepatobiliárních reakcí.

Výbor PRAC konstatoval, že na základě klinických a histologických parametrů může být hepatotoxicita flupirtinu zprostředkována imunitně a že hepatotoxicita spojená s léčbou flupirtinem může být nežádoucím účinkem léčivého přípravku typu B nebo idiosynkratickým nežádoucím účinkem léčivého přípravku.

Na základě dostupných údajů popsaných výše dospěl výbor PRAC k závěru, že flupirtin je spojen se zvýšeným rizikem hepatotoxicity. Protože během prvních dvou týdnů léčby nebyly zjištěny žádné případy hepatotoxicity, včetně případů s fatálními následky nebo případů vedoucích k transplantaci jater, dospěl výbor PRAC k závěru, že použití flupirtinu by mělo být omezeno na maximálně dva týdny léčby.

Léčba flupirtinem se navíc nedoporučuje u pacientů se stávajícím onemocněním jater nebo u pacientů souběžně užívajících další léky, o nichž je známo, že způsobují poškození jater. Funkce jater by navíc měla být stále pečlivě monitorována, tj. během léčby flupirtinem každý týden, přičemž léčba by měla být ukončena při výskytu příznaků a signálů jaterních poruch.

Klinická účinnost

Údaje o účinnosti flupirtinu při použití u chronické bolesti jsou velmi omezené. Většina předložených studií se týká léčby bolesti pouze v rámci krátkodobého použití a léčba chronické bolesti je ve většině případů určena pro dlouhodobé použití. Dvě předložené dlouhodobé klinické studie (které jsou k dispozici od udělení první registrace) nebyly kontrolovány a týkaly se použití flupirtinu ve studiích trvajících 2–6 měsíců⁵ a jeden rok^{6,7}.

Dostupné studie zkoumající účinnost jsou ve skutečnosti navrženy maximálně na období 8 týdnů.

Výbor PRAC také konstatoval, že podle současných vědeckých poznatků, včetně *Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of nociceptive pain* (Poznámky k pokynům pro klinické studie léčivých přípravků určených k léčbě nociceptivní bolesti) (CPMP/EWP/612/00), jsou pro léčbu mírné až středně závažné chronické bolesti zad vyžadovány klinické údaje z období minimálně 3 měsíců. To je zvláště významné s ohledem na model bolesti zad vzhledem k očekávané vysoké míře spontánní remise.

Výbor PRAC byl toho názoru, že léčivé přípravky obsahující flupirtin mají v rámci léčby chronické bolesti pouze velmi omezenou účinnost. Vzhledem k hepatotoxicitě a velmi omezené účinnosti dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících flupirtin již není v rámci léčby chronické bolesti příznivý.

Výbor PRAC konstatoval, že ve studiích krátkodobého použití byla účinnost flupirtinu u akutní bolesti přinejmenším srovnatelná se srovnávacími léčivy. Výbor PRAC je toho názoru, že existují dostatečné důkazy o účinnosti v indikaci akutní (nociceptivní) bolest (mírná, středně závažná a závažná).

Opatření pro minimalizaci rizik

Výbor PRAC doporučil jako součást opatření pro minimalizaci rizik úpravy v informacích o přípravku u všech léčivých přípravků obsahujících flupirtin. Cílem těchto úprav je poukázat na omezené použití po dobu maximálně dvou týdnů léčby, a v důsledku toho na použití pouze u akutní bolesti a tehdy, jsou-li kontraindikována jiná analgetika.

Je nutné se také zaměřit na minimalizaci rizika hepatotoxicity spojené s flupirtinem, pečlivé monitorování funkce jater během léčby a na to, že použití je kontraindikováno u pacientů se stávajícím onemocněním jater. Frekvence pozorovaného zvýšení hepatobiliárních markerů v klinických studiích navíc vedla ke zvýšenému výskytu těchto nežádoucích účinků léčivého přípravku a následně k úpravám informací o přípravku v tomto ohledu.

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.

Přesné znění doporučené výborem PRAC pro odpovídající body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace je uvedeno v příloze III tohoto doporučení.

Vzhledem k riziku hepatotoxicity byl výbor PRAC toho názoru, že je nutné doporučit další opatření pro minimalizaci rizik, aby se zajistila bezpečnost a účinné použití u akutní bolesti.

Výbor PRAC také doporučil, aby byly každoročně předkládány pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti.

Výbor PRAC schválil přímé sdělení zdravotnickým pracovníkům, které je informuje o výsledcích současného přezkoumání, zejména o omezení indikace a maximálním trvání použití, a poukazuje na riziko hepatotoxicity a nezbytná opatření nutná pro minimalizaci tohoto rizika.

Výbor PRAC také schválil nutnost předložení plánu řízení rizik spolu s protokolem studie užívání léků s cílem charakterizovat praxi v oblasti předepisování během typického klinického použití u reprezentativních skupin předepisujících lékařů.

Výbor PRAC navíc požadoval, aby byl v rámci předložení plánu řízení rizik pro hodnocení účinnosti činností k minimalizaci rizik předložen protokol poregistrační studie bezpečnosti (PASS).

S ohledem na jasné informování předepisujících lékařů i pacientů o riziku hepatotoxicity související s flupirtinem a o opatřeních nutných pro minimalizaci rizik jsou nutné také vzdělávací materiály. Výbor PRAC vyžaduje předložení těchto materiálů v rámci plánu řízení rizik.

Poměr přínosů a rizik

Na základě dostupných údajů popsaných výše dospěl výbor PRAC k závěru, že flupirtin je spojen se zvýšeným rizikem hepatotoxicity. Protože během prvních dvou týdnů léčby nebyly zjištěny žádné případy hepatotoxicity, včetně případů s fatálními následky nebo případů, které by vedly k transplantaci jater, dospěl výbor PRAC k závěru, že použití flupirtinu by mělo být omezeno na dobu maximálně dvou týdnů. Vzhledem k výše zmíněným skutečnostem a vzhledem k velmi omezené účinnosti flupirtinu v rámci léčby chronické bolesti dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících flupirtin již není v rámci léčby chronické bolesti příznivý.

Pokud jde o léčbu akutní bolesti, výbor PRAC se přikláněl k tomu, že přínosy stále převyšují riziko hepatotoxicity, pokud je kontraindikována léčba dalšími analgetiky (např. nesteroidními protizánětlivými léčivy, slabými opioidy). Aby byl v této indikaci zajištěn příznivý poměr přínosů a rizik, dospěl výbor PRAC k závěru, že léčba by měla být omezena na dobu maximálně dvou týdnů.

Léčba flupirtinem je navíc kontraindikována u pacientů se stávajícím onemocněním jater nebo u pacientů souběžně užívajících další léky, o nichž je známo, že způsobují poškození jater. Funkce jater by navíc měla být pečlivě monitorována, tj. během léčby flupirtinem každý týden, přičemž léčba by měla být ukončena při výskytu příznaků a signálů jaterních poruch. Výbor PRAC dále schválil další činnosti v rámci farmakovigilance a opatření pro minimalizaci rizik.

Celkové závěry a podmínky registrace

Po zvážení veškerých předložených údajů poskytnutých držiteli rozhodnutí o registraci, ať již v písemné podobě, nebo v podobě ústního vysvětlení, dospěl výbor PRAC k závěru, že:

- a. držitelé rozhodnutí o registraci by měli zadat vypracování poregistrační studie bezpečnosti a provést následné vyhodnocení výsledků této studie;
- b. držitelé rozhodnutí o registraci by měli zavést opatření pro minimalizaci rizik;
- c. registrace by měly být změněny.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že je třeba přímé sdělení zdravotnickým pracovníkům, které je bude informovat o výsledcích současného přezkoumání.

Výbor PRAC také doporučil, aby držitel rozhodnutí o registraci předložil v určitém časovém rámci kompletní plán řízení rizik. V rámci plánu řízení rizik by měl být předložen protokol studie užívání léků s cílem charakterizovat praxi v oblasti předepisování léčivých přípravků během typického klinického použití u reprezentativních skupin předepisujících lékařů a posoudit hlavní důvody předepsání.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících flupirtin v rámci léčby akutní bolesti zůstává příznivý za předpokladu, že budou provedena omezení, upozornění, další změny v informacích o přípravku, další činnosti v rámci farmakovigilance a další schválená opatření pro minimalizaci rizik.

V případě léčby chronické bolesti dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik v této indikaci již není příznivý.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 107i směrnice 2001/83/ES u léčivých přípravků obsahujících flupirtin,
- výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje, které se týkají bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků obsahujících flupirtin a které byly získány z klinických a neklinických studií, epidemiologických studií, spontánních hlášení a publikované literatury, i informace předložené dalšími zúčastněnými stranami, zejména s ohledem na riziko hepatotoxicity,
- výbor PRAC je toho názoru, že údaje o bezpečnosti poskytují důkazy o zvýšeném riziku hepatotoxicity, včetně případů s fatálními následky nebo případů vedoucích k transplantaci jater, pokud je trvání léčby delší než dva týdny,
- výbor PRAC usoudil, že léčivé přípravky obsahující flupirtin vykazují v rámci léčby chronické bolesti pouze velmi omezenou účinnost. Vzhledem k hepatotoxicitě a velmi omezené účinnosti dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících flupirtin již není v rámci léčby chronické bolesti příznivý,
- výbor PRAC dospěl k závěru, že vzhledem k údajům o bezpečnosti, které jsou v současnosti k dispozici, by za účelem dosažení příznivého poměru přínosů a rizik v rámci léčby akutní bolesti měla být léčba léčivými přípravky obsahujícími flupirtin omezena na dva týdny a měla by být kontraindikována u pacientů se stávajícím onemocněním jater. Po každém skončeném týdnu léčby by dále měla být monitorována funkce jater pacientů a léčba by měla být ukončena, pokud se vyskytnou příznaky jaterních obtíží,

- výbor PRAC dále dospěl k závěru, že jsou nutná další opatření pro minimalizaci rizik, jako jsou informace pro pacienty a zdravotnické pracovníky. Bylo schváleno přímé sdělení zdravotnickým pracovníkům i časový plán jeho distribuce, jakož i to, že by měla být provedena poregistrační studie bezpečnosti a studie užívání léků,

výbor PRAC následně dospěl k závěru, že podle článku 116 směrnice 2001/83/ES není poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících flupirtin v rámci léčby chronické bolesti příznivý.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících flupirtin v rámci léčby akutní bolesti zůstává příznivý za předpokladu, že budou provedena odsouhlasená omezení, kontraindikace, upozornění, další změny v informacích o přípravku a další opatření pro minimalizaci rizik.

Výbor PRAC v souladu s čl. 107j odst. 3 směrnice 2001/83/ES doporučil na základě postoje většiny jeho členů, aby

- a. držitelé rozhodnutí o registraci zadali vypracování poregistrační studie bezpečnosti, provedli následné vyhodnocení výsledků této studie a zadali vypracování studie užívání léků (viz příloha IV – Podmínky registrace);
- b. držitelé rozhodnutí o registraci zavedli opatření pro minimalizaci rizik;
- c. registrace pro léčivé přípravky obsahující flupirtin (viz příloha I) byly změněny (v souladu se změnami v informacích o přípravku uvedenými v příloze III).

2. Podrobné vysvětlení rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasila s celkovými vědeckými závěry a zdůvodněním doporučení. Skupina CMDh však usoudila, že je nutné změnit znění navrhané v bodě 2 příbalové informace tak, aby příbalová informace přesně odrážela úpravy v bodě 4.3 „Kontraindikace“ v souhrnu údajů o přípravku, které doporučil výbor PRAC.

Skupina CMDh proto přeformulovala tento bod takto:

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <název přípravku> používat

[Dále uvedené znění by mělo být vloženo do příslušných bodů.]

[Perorální léčivé formy a čípky]

<Neužívejte> <Nepoužívejte> přípravek <název přípravku>, jestliže:

- trpíte stávajícím onemocněním jater,
- trpíte alkoholismem,
- souběžně užíváte další léčivé přípravky, o kterých je známo, že způsobují poškození jater vyvolané lékem.

[Injekční roztok (i.m.)]

Nepoužívejte přípravek <název přípravku>, jestliže:

- trpíte stávajícím onemocněním jater,
- trpíte alkoholismem,
- souběžně užíváte další léčivé přípravky, o kterých je známo, že způsobují poškození jater vyvolané lékem.

[...]

Upozornění a opatření

[Všechny lékové formy]

Váš lékař během léčby přípravkem <název přípravku> bude každý týden provádět test funkce jater, protože v souvislosti s léčbou flupirtinem byly hlášeny zvýšené hladiny jaterních enzymů, hepatitida a selhání jater. Jestliže testy funkce jater prokáží patologické výsledky, Váš lékař Vás požádá, abyste přestali přípravek <název přípravku> okamžitě užívat/používat.

Jestliže během léčby přípravkem <název přípravku> zpozorujete jakékoli příznaky, které mohou ukazovat na poškození jater (např. ztráta chuti k jídlu, nauzea (pocit nevolnosti), zvracení, nepříjemné pocity v břiše, únava, tmavá moč, žloutenka, svědění), musíte přípravek <název přípravku> přestat užívat/používat, a pokud se kterýkoli z těchto příznaků objeví, musíte okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

[...]

Stanovisko skupiny CMDh

Skupina CMDh po zvážení doporučení výboru PRAC ze dne 13. června 2013 podle čl. 107k odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES dospěla ke stanovisku ohledně změny podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující flupirtin, pro které jsou odpovídající body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace uvedeny v příloze III a které podléhají podmínkám uvedeným v příloze IV.