

Bilag II

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af
markedsføringstilladelserne på visse betingelser samt detaljeret
redegørelse for afvigelserne fra anbefalingen fra Udvalget for
Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC)**

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af markedsføringstilladelserne på visse betingelser samt detaljeret redegørelse for afvigelse fra anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC)

CMDh (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentraliserede procedurer (human)) har gennemgået PRAC's anbefaling af 13. juni 2013 for lægemidler indeholdende flupirtin.

1. Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering af lægemidler indeholdende flupirtin

Flupirtin er en "selektiv kaliumkanalåbner" (SNEPCO), som virker ved at nedsætte den elektriske overaktivitet, der er årsag til mange smertetilstande. Det virker desuden som en funktionel N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptorantagonist.

Det har været godkendt i Den Europæiske Union (EU) siden 1989 som et analgetisk alternativ til opioider og nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) til behandling af akutte og kroniske smerter (såsom smertefuld muskelspænding, spændingshovedpine, cancersmerter, dysmenorré og smerter efter traumer og kirurgiske indgreb).

Flupirtin leveres som 100 mg kapsler med hurtig udløsning, 400 mg tabletter med modificeret udløsning, 75 mg og 150 mg suppositorier samt injektionsvæske (100 mg). De orale formuleringer og suppositorierne er hovedsagelig indiceret til behandling af akutte og kroniske smerter, mens injektionspræparatet er indiceret til korttidsbehandling af akutte smerter såsom postoperative smerter. Den af WHO fastsatte *døgndosis* (DDD) ved oral anvendelse af flupirtin er 400 mg. Den maksimale døgndosis er 600 mg. Overordnet anbefales, at den ordinerende læge fastsætter behandlingsvarigheden individuelt.

Lægemidler indeholdende flupirtin er på nuværende tidspunkt godkendt under receptpligt i 11 EU-medlemsstater: Bulgarien, Estland, Italien, Letland, Litauen, Polen, Portugal, Rumænien, Slovakiet, Tyskland og Ungarn. 100 mg kapsler med hurtig udløsning markedsføres i alle disse medlemsstater. Andre styrker og lægemiddelformer markedsføres kun i Tyskland.

Patienteksponeringen for flupirtin var større i Tyskland og er steget konstant fra 7,9 mio. DDD i 2001 til 28,1 mio. DDD i 2011. 400 mg tabletten med modificeret udløsning har siden 2007 været den oftest ordinerede formulering i EU, skønt den kun er godkendt i Tyskland.

De tyske kompetente nationale myndigheder (BfArM) påpegede et stigende antal hepatotoksiske reaktioner (antagelig idiosynkratiske), der var indberettet i forbindelse med flupirtin. Der blev efter markedsføring indberettet i alt 330 tilfælde af hepatiske og biliære lidelser, hvoraf 49 omfattede leversvigt, og 15 havde fatalt udfald eller medførte levertransplantation. Der er ikke beskrevet leversvigt i de publicerede kliniske undersøgelser. Der blev dog beskrevet forhøjede transaminaser i tre publicerede undersøgelser^{1,2,3} hos henholdsvis 3 %, 31 % og 58,6 % af de patienter, der blev

¹ Li C, Ni J, Wang Z et al. Analgesic efficacy and tolerability of flupirtin 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, flupirtin, 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 flupirtin 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;

behandlet med flupirtin. Endnu en publikation⁴ beskrev seks tilfælde af flupirtin-induceret leverskade, hvoraf det ene krævede transplantation.

På grund af ovennævnte sikkerhedsmæssige betænkeligheder og i fortsættelse af vurderingen af den foreliggende evidens for virkningen af flupirtin ved behandling af kroniske og akutte smerter fandt BfArM, at benefit/risk-forholdet ikke er positivt til behandling af kroniske smerter og er potentielt positivt til akutte smerter under forudsætning af effektivt gennemførte risikominimeringsforanstaltninger (f.eks. begrænset behandlingsvarighed og tæt overvågning af leveren). BfArM indledte derfor den 28. februar 2013 en EU-hasteprocedure i medfør af artikel 107i i direktiv 2001/83/EF.

PRAC gennemgik alle de oplysninger, der var forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen og andre involverede parter, herunder ikke-kliniske undersøgelser, epidemiologiske undersøgelser, spontane indberetninger og den publicerede litteratur.

Tilsammen er 11,8 mio. patienter siden 1999 blevet behandlet med produkter indeholdende flupirtin.

Klinisk sikkerhed

I alt er der indtil den 28. marts 2013 indgået 570 case-rapporter om leverpåvirkning, heraf 421 alvorlige og 149 ikke-alvorlige, i databasen hos den markedsledende indehaver af markedsføringstilladelse. De fleste tilfælde var indberetninger om forhøjede leverenzymmer, ikterus, hepatitis eller leversvigt.

Indberetningsfrekvensen af hepatiske tilfælde med flupirtin (uanset årsagssammenhæng) er 15,2 tilfælde/100 000 patientår (baseret på en patienteksposering på 893 000 patientår).

I perioden fra 1999 til marts 2013 har der været i alt 136 indberetninger om leverskade forårsaget af flupirtin (lægemiddelforårsaget leverskade, levernekrose, leversvigt, herunder fatale tilfælde) i spontane indberetninger og i litteraturen, heraf 15 tilfælde med fatalt udfald.

Det iagttagne tidsrum til indsætten af leversvigt i de spontane indberetninger fordelte sig med 25 % i hver af kategorierne 2-3 uger, efter 3-8 uger, efter 8-13 uger og efter >13 uger (tiden til indsætten var oplyst i 35 af de i alt 49 tilfælde). De iagttagne transplantationskrævende eller fatale leversvigt indtrådte efter 3-5-ugers behandling i 25 % af tilfældene og efter 60 dages behandling i resten af tilfældene (oplysninger herom foreligger kun for 8 ud af de i alt 15 fatale tilfælde).

Data både fra litteraturen og fra randomiserede kliniske undersøgelser^{1,2,3,4} viste stigning i markører for nedsat hepatobiliær funktion i forbindelse med behandling med flupirtin. I de tilfælde, hvor der var en mulig årsagssammenhæng med behandlingen med flupirtin, og hvor behandlingen blev genoptaget, medførte dette tilbagevenden eller forværring af symptomer i 93 % af tilfældene. Det vedgås, at der i størstedelen af tilfældene samtidig blev anvendt lægemidler med potentiale for hepatiske bivirkninger, og at kombinationen af COX-2-hæmmere eller NSAID med flupirtin i betydelig grad kan øge sværheden af de hepatobiliære reaktioner.

PRAC bemærkede, at flupirtins hepatotoksicitet ud fra de kliniske og histologiske egenskaber kan være immunmedierede, og at den hepatotoksicitet, der forbundet med behandling med flupirtin, kan være en type B-bivirkning eller idiosynkratisk.

På grundlag af de beskrevne foreliggende data konkluderede PRAC, at flupirtin er forbundet med øget risiko for hepatotoksicitet. Da der hidtil ikke er påvist tilfælde af hepatotoksicitet under de

⁴ Puls F, Agne C, Klein F et al. *Pathology of flupirtin-induced liver injury: a histological and clinical study of six cases*. Virchows Arch 2011; 458(6):709-16;

første to ugers behandling, herunder tilfælde med fatalt eller transplantationskrævende udfald, konkluderede PRAC, at anvendelsen af flupirtin bør begrænses til højst to uger.

Desuden frarådes behandling med flupirtin af patienter med præeksisterende leversygdom eller ved samtidig behandling med andre lægemidler, der vides at medføre leverbeskadigelse. Under behandlingen med flupirtin bør leverfunktionen desuden overvåges tæt, dvs. en gang ugentligt, og behandlingen bør seponeres ved symptomer eller signaler på leverlidelser.

Klinisk virkning

Der findes kun meget begrænsede data om flupirtins virkning ved kroniske smerter. De fleste forelagte undersøgelser vedrører kortvarig behandling, skønt kroniske smerter som regel påtænkes behandlet i lang tid. De to forelagte kliniske undersøgelser med langtidsbehandling (som blev tilgængelige efter udstedelsen af den oprindelige markedsføringstilladelse) var ukontrollerede, og flupirtin blev her anvendt i henholdsvis 2-6 måneder⁵ og et år^{6,7}.

Ingen af de undersøgelser, hvis design tog henblik på terapeutisk virkning, var af længere varighed end 8 uger.

PRAC bemærkede desuden, at der i henhold til den gældende vejledning om klinisk undersøgelse af lægemidler til behandling af nociceptive smerter (CPMP/EWP/612/00) kræves kliniske data af mindst tre måneders varighed ved behandling af lette til moderate kroniske rygsmerter. Dette er navnlig vigtigt ved rygsmertemodellen på grund af den forventede høje andel af spontan remission.

PRAC vurderede derfor, at lægemidler indeholdende flupirtin kun udviser meget begrænset virkning ved behandling af kroniske smerter. På baggrund af hepatotoksiciteten og den meget begrænsede virkning konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende flupirtin ikke længere er positivt til behandling af kroniske smerter,

PRAC fandt, at flupirtin i korttidsundersøgelserne ved akutte smerter havde en virkning mindst svarende til sammenligningsstofferne. PRAC finder, at der er tilstrækkelig dokumentation for virkningen ved indikationen akutte (nociceptive) smerter (lette, moderate og svære).

Foranstaltninger til risikominimering

Som led i risikominimeringsforanstaltningerne anbefalede PRAC ændringer af produktinformationen for alle lægemidler indeholdende flupirtin. Ændringerne har til formål at afspejle den indskrænkede behandlingsvarighed på to ugers behandling og den deraf følgende indskrænkning til akutte smerter, hvor andre analgetika er kontraindiceret.

Ligeledes for at minimere den hepatotoksiske risiko forudsætter behandling med flupirtin tæt overvågning af leverfunktionen og er kontraindiceret ved præeksisterende leversygdom. Den iagttagne stigning i hepatobiliære markører i de kliniske undersøgelser er desuden ensbetydende med en højere frekvens af sådanne bivirkninger, hvorfor produktinformationen må ændres i denne henseende.

⁵ Herrmann WM: Investigation of the long-term tolerability of the analgesic flupirtin 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 flupirtin 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

Den nøjagtige ordlyd, der anbefales af PRAC for de pågældende punkter i produktresuméet og indlægssedlen, fremgår af bilag III til denne anbefaling.

På baggrund af risikoen for hepatotoksicitet fandt PRAC det nødvendigt med yderligere risikominimeringsforanstaltninger for at garantere sikker og effektiv anvendelse ved akutte smerter.

PRAC anbefalede desuden, at periodiske opdaterede sikkerhedsindberetninger indsendes årligt.

PRAC godkendte en direkte meddelelse til fagfolk i sundhedssektoren (DHPC) om resultatet af denne gennemgang, navnlig vedrørende den indskrænkede indikation og den maksimale behandlingsvarighed og med fremhævelse af risikoen for hepatotoksicitet og de foranstaltninger, der er nødvendige for at minimere denne risiko.

PRAC fandt desuden, at der skulle forelægges af en risikostyringsplan sammen med en protokol til en undersøgelse af lægemiddelanvendelse til karakterisering af typisk ordinationspraksis hos repræsentative grupper af ordinerende læger.

Endvidere anmodede PRAC om, at der i forbindelse med indsendelse af risikostyringsplanen forelægges en protokol til en sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring (PASS) for at vurdere effektiviteten af tiltagene til risikominimering.

Endelig er det nødvendigt med materiale, der klart oplyser de ordinerende læger og patienterne om den hepatotoksiske risiko ved flupirtin og om de foranstaltninger, der er nødvendige for at minimere risikoen. PRAC har anmodet om, at dette materiale indsendes som en del af risikostyringsplanen.

Benefit / risk-forholdet

På grundlag af de beskrevne foreliggende data konkluderede PRAC, at flupirtin er forbundet med øget risiko for hepatotoksicitet. Da der hidtil ikke er påvist tilfælde af hepatotoksicitet under de første to ugers behandling, herunder tilfælde med fatalt eller transplantationskrævende udfald, konkluderede PRAC, at anvendelsen af flupirtin bør begrænses til højst to uger. På baggrund heraf og af den meget begrænsede virkning af flupirtin til behandling af kroniske smerter konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende flupirtin til behandling af kroniske smerter ikke længere er gunstigt.

Til behandling af akutte smerter anbefalede PRAC, at fordelene stadig overstiger den hepatotoksiske risiko, når andre analgetika (f.eks. nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler, svage opioider) er kontraindiceret. For at sikre et positivt benefit/risk-forhold ved denne indikation konkluderede PRAC, at behandlingsvarigheden bør indskrænkes til højst 2 uger.

Desuden er flupirtin kontraindiceret hos patienter med præeksisterende leversygdom og ved samtidig brug af andre lægemidler, der vides at medføre leverbeskadigelse. Under behandlingen med flupirtin bør leverfunktionen desuden overvåges tæt, dvs. en gang ugentligt, og behandlingen bør seponeres ved symptomer eller signaler på leverlidelser. Endelig vedtog PRAC supplerende lægemiddelovervågning og risikominimeringsforanstaltninger.

Samlet konklusion og betingelser for markedsføringstilladelserne

Efter gennemgang af alle de oplysninger, der er fremlagt skriftligt og ved den mundtlige forklaring af indehaveren af markedsføringstilladelsen, konkluderede PRAC, at:

- a. indehaverne af markedsføringstilladelse sponsorerer en sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring foruden opfølgende evaluering af resultaterne af undersøgelsen
- b. indehaverne af markedsføringstilladelse gennemfører risikominimeringsforanstaltninger

c. markedsføringstilladelse ændres.

PRAC fandt, at der bør udsendes en direkte meddelelse til fagfolk i sundhedssektoren (DHPC) for at formidle resultatet af denne gennemgang.

PRAC anbefalede desuden, at indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender en komplet risikostyringsplan (RMP) inden for en nærmere bestemt frist. Som en del af risikostyringsplanen forelægges endvidere protokol til en undersøgelse af lægemiddelanvendelse med henblik på at karakterisere typisk ordinationspraksis for lægemidlerne hos repræsentative grupper af ordinerende læger og at fastlægge hovedgrundene til ordination.

PRAC konkluderede, at benefit/risk-forholdet fortsat er gunstigt for lægemidler indeholdende flupirtin til behandling af akutte smerter under forudsætning af de vedtagne begrænsninger, advarsler, andre ændringer i produktinformationen, supplerende lægemiddelovervågning og supplerende risikominimeringsforanstaltninger.

Vedrørende behandling af kroniske smerter konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet ved denne indikation ikke længere er gunstigt.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 107i i direktiv 2001/83/EF for lægemidler indeholdende flupirtin
- PRAC gennemgik alle foreliggende data fra kliniske og ikke-kliniske undersøgelser, epidemiologiske undersøgelser, spontane indberetninger og den publicerede litteratur vedrørende sikkerheden og virkningen af lægemidler indeholdende flupirtin samt oplysninger fra interesserede parter, navnlig om risikoen for hepatotoksicitet
- PRAC finder, at sikkerhedsdataene viser øget hepatotoksisk risiko, herunder tilfælde med fatalt eller levertransplantationskrævende udfald, når behandlingsvarigheden er over 2 uger
- PRAC vurderede, at lægemidler indeholdende flupirtin kun udviser meget begrænset virkning ved behandling af kroniske smerter. På baggrund af hepatotoksiciteten og den meget begrænsede virkning konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende flupirtin ikke længere er positivt til behandling af kroniske smerter
- på baggrund af de foreliggende sikkerhedsdata og med henblik på at opretholde et positivt benefit/risk-forhold for ovennævnte indikationer konkluderede PRAC desuden, at behandling med lægemidler indeholdende flupirtin bør begrænses til to uger og bør være kontraindiceret hos patienter med præeksisterende leversygdom. Derudover bør patienternes leverfunktion overvåges efter hver hel uges behandling, og behandlingen bør seponeres ved tegn på leverproblemer
- PRAC konkluderede endvidere, at der behøves yderligere risikominimeringsforanstaltninger såsom information til patienter og sundhedspersoner. Der blev truffet bestemmelse om udsendelse af en direkte meddelelse til fagfolk i sundhedssektoren og om en tidsplan for udsendelsen samt om gennemførelse af en sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring og en undersøgelse af lægemiddelanvendelse

konkluderede PRAC, at risk/benefit-forholdet for produkter indeholdende flupirtin til behandling af kroniske smerter ikke positivt i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF.

PRAC konkluderede, at benefit/risk-forholdet fortsat er gunstigt for lægemidler indeholdende flupirtin til behandling af akutte smerter under forudsætning af de vedtagne begrænsninger, kontraindikationer, advarsler, andre ændringer i produktinformationen og supplerende risikominimeringsforanstaltninger.

I overensstemmelse med artikel 107j, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF anbefalede PRAC ved en flertalsafgørelse, at:

- a. indehaverne af markedsføringstilladelse sponsorerer en sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring tillige med opfølgende evaluering af resultaterne af denne undersøgelse samt en undersøgelse af lægemiddelanvendelse (se bilag IV – Betingelser for markedsføringsgodkendelserne)
- b. indehaverne af markedsføringstilladelse gennemfører risikominimeringsforanstaltninger
- c. markedsføringsgodkendelserne for lægemidler indeholdende flupirtin (se bilag I) ændres (i overensstemmelse med de ændringer i produktinformationen, som fremgår af bilag III).

2. Detaljeret begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

Efter at have gennemgået PRAC's anbefaling tilsluttede CMDh (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentraliserede procedurer (human)) sig de overordnede videnskabelige konklusioner og begrundelsen for anbefalingen. CMDh fandt det imidlertid nødvendigt at ændre den foreslåede ordlyd i indlægssedlens afsnit 2 for nøjagtigt at afspejle de af PRAC anbefalede ændringer af produktresuméets punkt 4.3 "kontraindikationer".

CMDh omformulerede derfor er dette afsnit som følger:

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge <lægemidlets navn>

[Nedenstående ordlyd indsættes i de pågældende afsnit]

[Orale lægemiddelformer og suppositorier]

<Tag> <brug> ikke <lægemidlets navn> hvis <De> <du>:

- i forvejen har en leversygdom
- lider af alkoholisme
- samtidig får andre lægemidler, der medfører leverbeskadigelse.

[Injektionsvæske (i.m.)]

Brug ikke <lægemidlets navn> hvis <De> <du>:

- i forvejen har en leversygdom
- lider af alkoholisme
- samtidig får andre lægemidler, der medfører leverbeskadigelse.

[...]

Advarsler og forsigtighedsregler

[Alle lægemiddelformer]

Lægen vil undersøge leverfunktionen hver uge under behandlingen med <lægemidlets navn>, da der er indberettet stigninger i leverenzymen, hepatitis og leversvigt ved behandling med flupirtin. Hvis leverfunktionsprøverne viser, at der er noget galt, vil lægen bede dig om straks at holde op med at <tag> <brug> <lægemidlets navn>.

Hvis <De> <du> iagttager symptomer, der kan tyde på leverskade under behandlingen med <lægemidlets navn> (f.eks. nedsat appetit, kvalme, opkastning, mavegener, træthed, mørk urin,

gulsot, kløe), skal <De> <du> stoppe med at <tage> <bruge> <lægemidlets navn> og straks søge lægehjælp, hvis sådanne symptomer viser sig.
[...]

CMDh's standpunkt

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling af 13. juni 2013 tog CMDh i henhold til artikel 107k, stk. 1 og 2, i direktiv 2000/83/EF stilling til ændringerne af betingelserne for markedsføringsgodkendelserne for lægemidler indeholdende flupirtin, for hvilke de relevante afsnit af produktresuméet og indlægssedlen er gengivet i bilag III, og betingelserne fremgår af bilag IV.