

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen unter Auflagen und detaillierte Erklärung der Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen unter Auflagen und detaillierte Erklärung der Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Die CMDh berücksichtigte die unten aufgeführte Empfehlung des PRAC vom 13. Juni 2013 in Bezug auf Flupirtin-haltige Arzneimittel.

1. Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung Flupirtin-haltiger Arzneimittel durch den PRAC

Flupirtin ist ein „selektiver neuronaler Kaliumkanalöffner“ (engl. *selective neuronal potassium channel opener*, kurz SNEPCO), der wirkt, indem er die übermäßige elektrische Aktivität, die zu zahlreichen Schmerzzuständen führt, reduziert. Es wirkt außerdem als funktioneller N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptorantagonist (NMDA-Rezeptorantagonist).

Es ist seit 1984 in der Europäischen Union als alternatives Analgetikum zu Opioiden und nichtsteroidalen Entzündungshemmern (engl. *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*, kurz NSAIDs) zur Behandlung akuter und chronischer Schmerzen (wie etwa schmerzhafte Muskelverspannungen, Spannungskopfschmerz, Krebschmerzen, Dysmenorrhö und Schmerzen infolge eines Traumas oder eines orthopädischen chirurgischen Eingriffs oder einer Verletzung) zugelassen.

Flupirtin ist als 100-mg-Kapseln mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, 400-mg-Tabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung, 75-mg- und 150-mg-Suppositorien sowie als Injektionslösung (100 mg) erhältlich. Insgesamt sind die oralen und Suppositorienformulierungen zur Behandlung akuter und chronischer Schmerzen angezeigt, während die Injektionslösung zur kurzfristigen Anwendung bei akuten Schmerzen, wie etwa postoperativen Schmerzen, angezeigt ist. Die von der WHO definierte Tagesdosis (engl. *Defined Daily Dose*, kurz DDD) von oralem Flupirtin beträgt 400 mg. Die maximale Tagesdosis sollte 600 mg nicht überschreiten. Insgesamt wird empfohlen, dass der verschreibende Arzt die Behandlungsdauer individuell festlegt.

Flupirtin-haltige Arzneimittel sind derzeit in 11 Mitgliedstaaten der Europäischen Union ausschließlich auf Verschreibung zugelassen: Bulgarien, Deutschland, Estland, Italien, Lettland, Litauen, Polen, Portugal, Rumänien, Slowakische Republik und Ungarn. Die 100-mg-Kapseln mit sofortiger Wirkstofffreisetzung sind in allen Mitgliedstaaten erhältlich. Andere Dosierungen und Darreichungsformen sind nur in Deutschland erhältlich.

Die Patientenexposition gegenüber Flupirtin war in Deutschland am größten und ist von 7,9 Millionen DDD im Jahre 2001 auf 28,1 Millionen DDD im Jahr 2011 stetig angestiegen. Die 400-mg-Tabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung sind die am häufigsten verschriebene Formulierung in der Europäischen Union seit 2007, obwohl diese Formulierung nur in Deutschland zugelassen ist.

Die zuständige nationale Behörde in Deutschland (BfArM) stellte eine wachsende Anzahl an hepatotoxischen Reaktionen (wahrscheinlich idiosynkratisch), die im Zusammenhang mit Flupirtin berichtet wurden, fest. Insgesamt 330 hepatische und biliäre Störungen wurden nach Markteinführung berichtet, von denen 49 ein Leberversagen beinhalteten und 15 tödlich verliefen oder eine Lebertransplantation zur Folge hatten. Es gab keine Berichte eines Leberversagens in den veröffentlichten klinischen Prüfungen. Allerdings wurde in drei veröffentlichten Studien^{1,2,3} über

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, 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;

erhöhte Werte für Transaminasen bei 3 %, 31 % bzw. 58,6 % der mit Flupirtin behandelten Patienten berichtet. Eine andere Veröffentlichung⁴ beschreibt sechs Fälle einer Flupirtin-induzierten Leberschädigung, einschließlich eines Falls, in dem eine Lebertransplantation erforderlich war.

Auf Grundlage der oben genannten Sicherheitsbedenken und nach Berücksichtigung der derzeitigen Belege für die Wirksamkeit von Flupirtin bei der Behandlung chronischer und akuter Schmerzen erachtete das BfArM das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der Behandlung chronischer Schmerzen nicht als positiv und bei der Behandlung akuter Schmerzen vorbehaltlich der wirksamen Implementierung von Maßnahmen zur Risikominimierung (z. B. begrenzte Behandlungsdauer, engmaschige Überwachung der Leberfunktion) als potenziell positiv und leitete daher am 28. Februar 2013 ein Dringlichkeitsverfahren der Union gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG ein.

Der PRAC überprüfte die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen und anderen Interessenvertretern eingereichten Daten aus klinischen und nicht-klinischen Studien, epidemiologischen Studien, spontanen Berichten und der veröffentlichten Literatur.

Seit 1999 wurden insgesamt 11,8 Millionen Patienten mit Flupirtin-haltigen Arzneimitteln behandelt.

Klinische Sicherheit

Es wurden gemäß der Sicherheitsdatenbank des markführenden Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen bis zum 28. März 2013 insgesamt 570 schwere (421) und nicht schwere (149) hepatische Ereignisse im Zusammenhang mit Flupirtin berichtet. Bei den meisten Fällen handelte es sich um Berichte über erhöhte Leberenzyme, Gelbsucht, Hepatitis bzw. Leberversagen.

Die Melderate für hepatische Ereignisse im Zusammenhang mit Flupirtin (ungeachtet der Kausalität) beträgt 15,2 Fälle/100 000 Patientenjahre (basierend auf einer Patientenexposition von 893 000 Patientenjahren).

Zwischen 1999 und März 2013 wurden insgesamt 136 Berichte einer Flupirtin-induzierten Leberschädigung (DILI, hepatische Nekrose, Leberversagen, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) in spontanen Berichten und der Literatur erfasst, wobei 15 Fälle tödlich verliefen.

Die Zeit bis zum Auftreten des Leberversagens, die in spontanen Berichten beobachtet wurde, betrug bei 25 % der Fälle 2-3 Wochen, bei weiteren 25 % 3-8 Wochen, bei wieder weiteren 25 % 8-13 Wochen und bei wieder weiteren 25 % >13 Wochen (Informationen zur Zeit bis zum Auftreten waren bei 35 von insgesamt 49 Fällen verfügbar). Lebertransplantationen bzw. tödliche Verläufe aufgrund von Leberversagen wurden bei 25 % der Fälle nach 3-5 Behandlungswochen und in den übrigen Fällen nach 60 Behandlungstagen beobachtet (Informationen sind nur für 8 von insgesamt 15 tödlich verlaufenen Fällen verfügbar).

Daten aus der Literatur sowie aus randomisierten klinischen Prüfungen³ zeigten einen Zuwachs von Markern für hepatobiliäre Beeinträchtigungen im Zusammenhang mit der Flupirtin-Behandlung. In Fällen, die möglicherweise auf eine Flupirtin-Behandlung zurückzuführen sind und in denen eine Rechallenge berichtet wurde, kam es bei 93 % der Fälle zu einem erneuten Auftreten oder einer Verschlechterung der Symptome. Es ist bekannt, dass in den meisten Fällen gleichzeitig eine Behandlung erhalten wurde, die bekanntermaßen ein Potenzial für hepatische Nebenwirkungen hat,

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;

und dass die Kombination von COX-2-Hemmern oder NSAIDs und Flupirtin den Schweregrad hepatobiliärer Reaktionen signifikant erhöhen kann.

Der PRAC stellte auf Grundlage der klinischen und histologischen Merkmale fest, dass die Hepatotoxizität von Flupirtin immunvermittelt und eine Hepatotoxizität im Zusammenhang mit einer Flupirtin-Behandlung eine unerwünschte Arzneimittelwirkung vom Typ B bzw. idiosynkratisch sein kann.

Auf Grundlage der derzeit verfügbaren Daten (siehe oben) schlussfolgerte der PRAC, dass Flupirtin mit einem erhöhten Risiko für eine Hepatotoxizität verbunden ist. Da bisher keine Fälle von Hepatotoxizität (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang oder Lebertransplantation als Folge) in den ersten zwei Behandlungswochen festgestellt wurden, schlussfolgerte der PRAC, dass die Anwendung von Flupirtin auf eine Höchstdauer von zwei Behandlungswochen begrenzt werden sollte.

Darüber hinaus wird die Behandlung mit Flupirtin bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung oder gleichzeitiger Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung verursachen können, nicht empfohlen. Außerdem sollte die Leberfunktion während der Behandlung mit Flupirtin engmaschig überwacht werden, d. h. wöchentlich, wobei die Behandlung bei Auftreten von Symptomen und Zeichen einer Lebererkrankung beendet werden sollte.

Klinische Wirksamkeit

Die Daten zur Wirksamkeit von Flupirtin bei der Behandlung chronischer Schmerzen sind sehr begrenzt. Die meisten vorgelegten Studien beziehen sich ausschließlich auf das Schmerzmanagement bei kurzzeitiger Anwendung, wobei das Management chronischer Schmerzen in den meisten Fällen langfristig ausgerichtet ist. Die zwei vorgelegten klinischen Langzeit-Studien (welche seit der Erteilung der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar wurden) waren nicht kontrolliert und bezogen sich auf die Anwendung von Flupirtin über einen Zeitraum von 2 bis 6 Monaten⁵ bzw. einem Jahr^{6,7}.

Die verfügbaren Studien zur Wirksamkeit decken sogar nur Zeiträume von maximal 8 Wochen ab.

Der PRAC stellte auch fest, dass nach derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnissen, einschließlich der Leitlinie zur Durchführung von klinischen Studien mit Arzneimitteln zur Behandlung von nozizeptiven Schmerzen (CPMP/EWP/612/00), klinische Daten aus mindestens 3 Monaten Behandlung leichter bis mäßiger chronischer Rückenschmerzen erforderlich wären. Dies ist in Bezug auf das Rückenschmerzmodell aufgrund der erwarteten hohen Rate spontaner Remission besonders wichtig.

Daher gelangte der PRAC zu der Ansicht, dass Flupirtin-haltige Arzneimittel nur sehr begrenzte Wirksamkeit beim Management chronischer Schmerzen zeigen. Angesichts der Fälle von Hepatotoxizität und der sehr begrenzten Wirksamkeit schlussfolgerte der PRAC, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Flupirtin-haltiger Arzneimittel für das Management chronischer Schmerzen nicht mehr als positiv zu erachten ist.

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, (für die Veröffentlichung siehe auch unten)

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

Der PRAC war der Ansicht, dass die Wirksamkeit von Flupirtin bei akuten Schmerzen in den Studien zur kurzzeitigen Anwendung mindestens vergleichbar mit den Vergleichspräparaten war. Der PRAC gelangte zu der Ansicht, dass ausreichende Belege für die Wirksamkeit beim Anwendungsgebiet der akuten (nozizeptiven) Schmerzen (leicht, mäßig und stark) vorliegen.

Maßnahmen zur Risikominimierung

Als Teil der Maßnahmen zur Risikominimierung empfahl der PRAC Änderungen der Produktinformationen aller Flupirtin-haltigen Arzneimittel. Ziel der Änderungen ist es, widerzuspiegeln, dass die Anwendungsdauer auf maximal zwei Wochen begrenzt wird und das Arzneimittel folglich nur zur Anwendung bei akuten Schmerzen und bei Kontraindikation anderer Analgetika angezeigt ist.

Zur Minimierung des Risikos einer Hepatotoxizität im Zusammenhang mit Flupirtin sollte während der Behandlung außerdem eine engmaschige Überwachung der Leberfunktion stattfinden und die Anwendung bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung kontraindiziert sein. Darüber hinaus führt die Häufigkeit des beobachteten Zuwachses hepatobiliärer Marker in klinischen Studien zu einer höheren Häufigkeit des Auftretens dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen und erfordert daher entsprechende Änderungen der Produktinformationen.

Der genaue vom PRAC empfohlene Wortlaut für die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage finden sich in Anhang III dieser Empfehlung.

Angesichts der Risiken einer Hepatotoxizität gelangte der PRAC zu der Ansicht, dass eine Empfehlung weiterer Maßnahmen zur Risikominimierung notwendig ist, um die Sicherheit und wirksame Anwendung bei akuten Schmerzen sicherzustellen.

Der PRAC empfahl auch, dass regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte jährlich eingereicht werden sollten.

Der PRAC befürwortete eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (engl. *Direct Healthcare Professional Communication*, kurz DHPC), um dem medizinischen Fachpersonal das Ergebnis der vorliegenden Überprüfung mitzuteilen, insbesondere die Beschränkung der Anwendungsgebiete und die maximale Anwendungsdauer, sowie um das Risiko einer Hepatotoxizität und die erforderlichen Maßnahmen zur Risikominimierung aufzuzeigen.

Der PRAC einigte sich auch auf die Notwendigkeit eines Risikomanagementplans, der zusammen mit einem Prüfplan für eine Studie zur Arzneimittelanwendung zur Charakterisierung der Verschreibungspraxis im Zuge der typischen klinischen Anwendung in repräsentativen Gruppen verschreibender Ärzte eingereicht werden soll.

Darüber hinaus forderte der PRAC dazu auf, dass der Prüfplan einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (*Post Authorisation Safety Study*, PASS) im Zuge der Einreichung des Risikomanagementplans vorgelegt werden sollte, um die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung zu bewerten.

Abschließend wurde festgestellt, dass Schulungsmaterialien notwendig sind, um verschreibende Ärzte und Patienten deutlich über das Risiko einer Hepatotoxizität in Zusammenhang mit Flupirtin und über die erforderlichen Maßnahmen zur Risikominimierung aufzuklären. Der PRAC forderte dazu auf, dass diese als Teil des Risikomanagementplans eingereicht werden.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Auf Grundlage der derzeit verfügbaren Daten (siehe oben) gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass Flupirtin mit einem erhöhten Risiko für eine Hepatotoxizität verbunden ist. Da bisher keine Fälle von Hepatotoxizität (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang oder Lebertransplantation als Folge) in den ersten zwei Behandlungswochen festgestellt wurden, schlussfolgerte der PRAC, dass die Anwendung von Flupirtin auf eine Höchstdauer von zwei Behandlungswochen begrenzt werden sollte. Angesichts

dessen und der sehr begrenzten Wirksamkeit von Flupirtin beim Management chronischer Schmerzen schlussfolgerte der PRAC, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Flupirtin-haltiger Arzneimittel für das Management chronischer Schmerzen nicht mehr als positiv zu erachten ist.

In Bezug auf die Behandlung akuter Schmerzen empfahl der PRAC, dass der Nutzen weiterhin gegenüber dem Risiko einer Hepatotoxizität überwiegt, wenn die Behandlung mit anderen Analgetika (z. B. nichtsteroidale Entzündungshemmer oder schwache Opioide) kontraindiziert ist. Um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für dieses Anwendungsgebiet sicherzustellen, schlussfolgerte der PRAC, dass die Behandlung auf eine Höchstdauer von 2 Wochen begrenzt sein sollte.

Darüber hinaus ist die Behandlung mit Flupirtin bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung oder gleichzeitiger Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung verursachen können, kontraindiziert. Außerdem sollte die Leberfunktion während der Behandlung mit Flupirtin engmaschig überwacht werden, d. h. wöchentlich, wobei die Behandlung bei Auftreten von Symptomen und Zeichen einer Lebererkrankung beendet werden sollte. Ferner einigte sich der PRAC auf zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung.

Schlussfolgerung und Auflagen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen

Unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Daten, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Zuge schriftlicher und mündlicher Erklärungen eingereicht wurden, gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass:

- a. die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (PASS) sowie eine Folgeauswertung der Ergebnisse dieser Studie sponsern sollten;
- b. die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Maßnahmen zur Risikominimierung implementieren sollten;
- c. die Genehmigungen für das Inverkehrbringen geändert werden sollten.

Der PRAC war der Ansicht, dass eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC) erforderlich ist, um das Ergebnis der vorliegenden Überprüfung bekannt zu geben.

Der PRAC empfahl auch, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen einen vollständigen Risikomanagementplan (RMP) innerhalb eines bestimmten Zeitrahmens einreichen sollte. Der Prüfplan der Studie zur Arzneimittelanwendung zur Charakterisierung der Verschreibungspraxis für die Arzneimittel im Zuge der typischen klinischen Anwendung in repräsentativen Gruppen verschreibender Ärzte und zur Beurteilung der Hauptgründe für eine Verschreibung sollte ebenfalls als Teil des RMP eingereicht werden.

Der PRAC schlussfolgerte, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Flupirtin-haltiger Arzneimittel bei der Behandlung akuter Schmerzen vorbehaltlich der vereinbarten Beschränkungen, Warnhinweise, anderen Änderungen der Produktinformationen, zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten und zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

In Bezug auf das Management chronischer Schmerzen schlussfolgerte der PRAC, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei diesem Anwendungsgebiet nicht mehr positiv ist.

Gründe für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG für Flupirtin-haltige Arzneimittel.
- Der PRAC überprüfte alle verfügbaren Daten aus klinischen und nicht-klinischen Studien, epidemiologischen Studien, spontanen Berichten und der veröffentlichten Literatur zur Sicherheit und Wirksamkeit Flupirtin-haltiger Arzneimittel sowie die Einreichungen der Interessenvertreter, insbesondere in Bezug auf das Risiko einer Hepatotoxizität.
- Der PRAC ist der Meinung, dass die Daten zur Sicherheit Belege für ein erhöhtes Risiko einer Hepatotoxizität liefern, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang oder Lebertransplantation als Folge, wenn die Behandlungsdauer mehr als 2 Wochen beträgt.
- Der PRAC war der Ansicht, dass Flupirtin-haltige Arzneimittel nur sehr begrenzte Wirksamkeit beim Management chronischer Schmerzen zeigen. Angesichts der Fälle von Hepatotoxizität und der sehr begrenzten Wirksamkeit schlussfolgerte der PRAC, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Flupirtin-haltiger Arzneimittel für das Management chronischer Schmerzen nicht mehr als positiv zu erachten ist.
- Der PRAC schlussfolgerte, dass Flupirtin-haltige Arzneimittel angesichts der derzeit verfügbaren Sicherheitsdaten eine auf 2 Wochen begrenzte Behandlungsdauer haben und bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung kontraindiziert sein sollten, um beim Management akuter Schmerzen weiterhin ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zu haben. Darüber hinaus sollte die Leberfunktion der Patienten nach jeder vollen Behandlungswoche überprüft und die Behandlung abgesetzt werden, wenn Zeichen einer Lebererkrankung auftreten.
- Der PRAC schlussfolgerte außerdem, dass weitere Maßnahmen zur Risikominimierung, wie etwa Informationen für Patienten und medizinisches Fachpersonal, notwendig sind. Man einigte sich über eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal zusammen mit dem Zeitplan für die Verteilung und kam überein, dass eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (PASS) sowie eine Studie zur Arzneimittelanwendung durchgeführt werden sollten —

gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Flupirtin-haltiger Arzneimittel zum Management chronischer Schmerzen nach Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG nicht positiv ist.

Der PRAC schlussfolgerte, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Flupirtin-haltiger Arzneimittel bei der Behandlung akuter Schmerzen vorbehaltlich der vereinbarten Beschränkungen, Gegenanzeigen, Warnhinweise, anderen Änderungen der Produktinformationen und zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

Der PRAC empfahl gemäß Artikel 107j Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG mehrheitlich Folgendes:

- a. die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (PASS) und eine Folgeauswertung der Ergebnisse dieser Studie sowie eine Studie zur Arzneimittelanwendung sponsern (siehe Anhang IV – Auflagen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen);
- b. die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten Maßnahmen zur Risikominimierung implementieren;
- c. die Genehmigungen für das Inverkehrbringen Flupirtin-haltiger Arzneimittel (siehe Anhang I) sollten (entsprechend den in Anhang III aufgeführten Änderungen der Produktinformationen) geändert werden.

2. Detaillierte Erklärung der Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmte die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und Begründungen für die Empfehlung zu. Allerdings war die CMDh der Ansicht, dass Änderungen am Wortlaut, der für Abschnitt 2 der Packungsbeilage vorgeschlagen wurde, erforderlich sind, um die vom PRAC empfohlenen Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels im Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ genau widerzuspiegeln.

Die CMDh formulierte daher diesen Abschnitt wie folgt um:

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von <Bezeichnung des Arzneimittels> beachten?

[Die folgenden Formulierungen sollten in die entsprechenden Abschnitte eingefügt werden]

[Orale Darreichungsformen und Suppositorien]

<Bezeichnung des Arzneimittels> darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden,

- wenn Sie an einer vorbestehenden Lebererkrankung leiden;
- wenn Sie alkoholkrank sind;
- wenn Sie gleichzeitig andere Arzneimittel anwenden, die bekanntermaßen eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung verursachen können.

[Injektionslösung (i.m.)]

<Bezeichnung des Arzneimittels> darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie an einer vorbestehenden Lebererkrankung leiden;
- wenn Sie alkoholkrank sind;
- wenn Sie gleichzeitig andere Arzneimittel anwenden, die bekanntermaßen eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung verursachen können.

[...]

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

[Alle Darreichungsformen]

Ihr Arzt wird Ihre Leberfunktion während der Behandlung mit <Bezeichnung des Arzneimittels> wöchentlich überprüfen, da im Zusammenhang mit Flupirtin über erhöhte Leberenzym Spiegel, Hepatitis und Leberversagen berichtet wurde. Wenn die Leberfunktionstests Hinweise auf eine Erkrankung geben, wird Ihr Arzt Sie auffordern, die Einnahme/Anwendung von <Bezeichnung des Arzneimittels> unverzüglich zu beenden.

Wenn Sie während der Behandlung mit <Bezeichnung des Arzneimittels> Symptome bei sich feststellen, die auf einen Leberschaden hinweisen (z. B. verminderter Appetit, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Beschwerden, Ermüdung, dunkler Urin, Gelbsucht, Juckreiz), müssen Sie die Einnahme/Anwendung von <Bezeichnung des Arzneimittels> abbrechen und unverzüglich ärztlichen Rat aufsuchen.

[...]

Position der CMDh

Die CMDh nahm unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 13. Juni 2013 gemäß Artikel 107k(1) und (2) der Richtlinie 2001/83/EG eine Position zur Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen Flupirtin-haltiger Arzneimittel ein, für welche die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang III dargelegt sind, sowie vorbehaltlich der Bedingungen, die in Anhang IV aufgeführt sind.