



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17. listopadu 2011  
EMA/901723/2011  
EMA/H/C/000552/WS/0076  
EMA/H/C/000572/WS/0076  
EMA/H/C/000573/WS/0076

## Otázky a odpovědi

---

# Zamítnutí změny registrace přípravků Ariclain, Cymbalta a Xeristar (duloxetin)

## Výsledek přezkumu

Dne 21. července 2011 Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) přijal záporné stanovisko ve věci změny registrace léčivých přípravků Ariclain, Cymbalta a Xeristar obsahujících duloxetin – doporučil změnu registrace těchto přípravků zamítnout. Změna se týkala rozšíření indikace nově o léčbu střední až závažné chronické somatické bolesti u pacientů, kteří pravidelně neužívají NSAID. Žádost o změnu registrace podala společnost Eli Lilly.

Žadatel požádal o přezkoumání stanoviska. Po zvážení odůvodnění této žádosti výbor CHMP opětovně přezkoumal své původní rozhodnutí a dne 17. listopadu 2011 potvrdil zamítnutí změny registrace.

## Co jsou přípravky Ariclain, Cymbalta a Xeristar?

Přípravky Ariclain, Cymbalta a Xeristar jsou léky obsahující léčivou látku duloxetin. Jsou k dispozici ve formě enterosolventních tobolek.

Přípravek Ariclain se používá k léčbě bolesti způsobené diabetickou periferní neuropatií (poškozením nervů v končetinách, ke kterému může dojít u pacientů s diabetes).

Kromě diabetické periferní neuropatické bolesti se přípravky Cymbalta a Xeristar používají také u závažných depresivních poruch a generalizované úzkostné poruchy (dlouhotrvající úzkosti nebo nervozity týkající se běžných každodenních situací).

## K čemu měly být přípravky používány?

Kromě schváleného použití měly být tyto tři léčivé přípravky používány k léčbě střední až závažné chronické (dlouhotrvající) somatické bolesti u pacientů, kteří pravidelně neužívají analgetika ze skupiny NSAID (nesteroidních protizánětlivých léčiv). Somatická bolest je vnímána na povrchu těla (např. na



kůži) nebo v muskuloskeletárních tkáních (např. v kosterních svalech, kostech a kloubech). Nejedná se o bolest vnitřních orgánů, například žaludku nebo střev.

### **Jak by měly přípravky působit?**

Léčivé přípravky by měly působit stejným způsobem jako u diabetické periferní neuropatie. Léčivou látkou obsaženou v těchto přípravcích je duloxetin, což je inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Působí tak, že zabraňuje neurotransmiterům 5-hydroxytryptaminu (nazývanému také serotonin) a noradrenalinu v jejich zpětném vstřebávání do nervových buněk v mozku a míše. Neurotransmitery jsou chemické látky, které umožňují vzájemnou komunikaci mezi nervovými buňkami. Blokováním jejich zpětného vychytávání zvětšuje duloxetin množství uvedených neurotransmiterů v prostorech mezi zmíněnými nervovými buňkami, čímž zvyšuje míru jejich vzájemné komunikace. Vzhledem k tomu, že se tyto neurotransmitery podílejí na snížení pocitu bolesti, předpokládá se, že blokováním jejich zpětného vychytávání v nervových buňkách lze zmírnit příznaky bolesti.

### **Jakou dokumentaci předložila společnost na podporu své žádosti?**

Společnost předložila výsledky pěti hlavních studií zahrnujících 839 pacientů trpících chronickou somatickou bolestí: dvě studie zahrnovaly pacienty trpící bolestí kolene způsobenou osteoartrózou (otoky a bolesti kloubů) a tři zahrnovaly pacienty trpící chronickou bolestí dolní části zad. Pacientům byl ve studiích podáván duloxetin nebo placebo (neúčinný přípravek), přičemž někteří pacienti užívali navíc NSAID. Hlavním měřítkem účinnosti byla změna intenzity bolesti, kterou pacienti zaznamenávali na jedenáctibodové stupnici po 12 nebo 13 týdnech léčby.

### **Jaké byly hlavní důvody, na jejichž základě výbor CHMP zamítl změnu registrace?**

Výbor CHMP byl toho názoru, že studie neprokázaly, že by duloxetin v požadované indikaci poskytoval odpovídající přínos. Nebylo také dostatečně prokázáno, zda lze jeho účinek dlouhodobě udržet, což je důležité při léčbě dlouhotrvajících onemocnění. Bylo by také zapotřebí shromáždit více informací o účincích duloxetinu u starších pacientů a o jeho bezpečnosti u pacientů, jimž jsou přípravky určeny, včetně starších osob. Výbor CHMP proto dospěl k názoru, že nebylo prokázáno, že by přínosy duloxetinu v rámci léčby střední až závažné chronické somatické bolesti u pacientů, kteří pravidelně neužívají NSAID, převyšovaly jejich rizika.

Výbor při přezkoumání posuzoval použití duloxetinu u menší skupiny pacientů: u pacientů s chronickou bolestí dolní části zad nebo osteoartrózou (otoky a bolesti kloubů) alespoň střední závažnosti, jimž nelze podávat NSAID. Výbor CHMP však přijal závěr, že společnost dosud dostatečně nevyvrátila jeho pochybnosti, a potvrdil své původní negativní stanovisko doporučující zamítnutí změny registrace.

### **Jaké jsou důsledky stažení žádosti pro pacienty zařazené do klinických studií nebo do programů, v nichž je přípravek podáván v rámci léčby z humanitních důvodů (na základě principu tzv. compassionate use)?**

Společnost výbor CHMP informovala, že v Evropě v současné době neprobíhají u pacientů s chronickou somatickou bolestí žádné klinické studie s přípravky Ariclam, Cymbalta a Xeristar.

## **Jaká je situace ohledně použití přípravků Ariclam, Cymbalta a Xeristar ve schválených indikacích?**

Toto zamítnutí nemá vliv na použití těchto přípravků ve schválených indikacích, u kterých poměr přínosů a rizik zůstává beze změny.

Plné znění Evropské veřejné zprávy o hodnocení (European Public Assessment Report, EPAR) pro přípravky Ariclam, Cymbalta a Xeristar je k dispozici na internetových stránkách agentury na adrese: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).

Léčivý přípravek již není registrován