

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning på vissa villkor och detaljerad förklaring av skillnaderna från rekommendationen från Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning på vissa villkor och detaljerad förklaring av skillnaderna från rekommendationen från Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel

CMD(h) beaktade nedanstående rekommendation från Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel daterad den 13 juni 2013 avseende läkemedel innehållande flupirtin.

1. Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel innehållande flupirtin av Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel

Flupirtin är en "selektiv neuronal kaliumkanalöppnare" (SNEPCO) som verkar genom att minska den höga elektriska aktivitet som orsakar många smärttillstånd. Den verkar också som funktionell N-metyl-D-aspartat (NMDA)-receptorantagonist.

Den är godkänd i EU sedan 1984 som ett alternativt smärtstillande medel till opioider och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) för behandling av akut och kronisk smärta (såsom smärtsam muskelstelhet, spänningshuvudvärk, cancersmärta, dysmenorré och smärta efter trauma eller ortopedisk kirurgi eller skador).

Flupirtin finns som 100 mg kapslar för omedelbar frisättning, 400 mg tablett med modifierad frisättning, 75 mg och 150 mg suppositorier och som injektionsvätska, lösning (100 mg). Sammantaget är de orala formuleringarna och suppositorierna avsedda för behandling av akut och kronisk smärta, medan de injicerbara formuleringarna är avsedda för korttidsanvändning vid akut smärta såsom postoperativ smärta. Världshälsoorganisationens definierade dagliga dos (DDD) för flupirtin oralt är 400 mg. Högsta dagliga dos ska inte överstiga 600 mg. Generellt rekommenderas att behandlingstiden fastställs individuellt av förskrivaren.

Läkemedel innehållande flupirtin är för närvarande godkända i 11 medlemsstater i EU endast på recept: Bulgarien, Estland, Tyskland, Ungern, Italien, Lettland, Litauen, Polen, Portugal, Rumänien och Slovakien. Kapslarna på 100 mg med omedelbar frisättning finns i alla medlemsstater. Övriga doser och läkemedelsformer finns endast i Tyskland.

Patientexponeringen för flupirtin var större i Tyskland och har stadigt ökat från 7,9 miljoner DDD 2001 till 28,1 miljoner DDD 2011. Trots att tablettarna på 400 mg med modifierad frisättning endast är godkända i Tyskland är detta den mest förskrivna formuleringen i EU sedan 2007.

Den tyska nationella behöriga myndigheten (BfArM) identifierade att ett växande antal hepatotoxiska reaktioner (troligen idiosynkratiska) rapporterats i samband med flupirtin. Totalt 330 lever- och gallvägsstörningar rapporterades efter godkännande för försäljning, varav 49 gällde leversvikt och 15 hade dödlig utgång eller resulterade i levertransplantation. Det fanns inga rapporter om leversvikt från publicerade kliniska prövningar. Tre publicerade studier^{1,2,3} rapporterade dock förhöjda transaminasnivåer hos 3 %, 31 % och respektive 58,6 % av de patienter som behandlades med flupirtin. En annan publikation⁴ beskrev sex fall av flupirtininducerad leverskada, däribland en som krävde levertransplantation.

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;

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;

Baserat på ovanstående säkerhetsproblem och vidare med hänsyn till nuvarande bevis på effekt av flupirtin vid behandling av kronisk och akut smärta, ansåg BfArM att nytta-riskförhållandet inte var gynnsamt vid behandling av kronisk smärta och potentiellt gynnsamt vid akut smärta, förutsatt effektivt genomförande av riskminimeringsåtgärder (t.ex. begränsad behandlingstid, noggrann leverövervakning), och initierade därför den 28 februari 2013 ett brådskande unionsförfarande enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel granskade de data som innehavarna av godkännande för försäljning och andra intressenter lämnat in från kliniska och icke-kliniska studier, epidemiologiska studier, spontana rapporter och publicerad litteratur.

Totalt har 11,8 miljoner patienter behandlats med läkemedel innehållande flupirtin sedan 1999.

Klinisk säkerhet

Totalt 570 allvarliga (421) och icke allvarliga (149) leverfall har rapporterats fram till 28 mars 2013, enligt databasen hos den marknadsledande innehavaren av godkännande för försäljning. De flesta fall var rapporter om ökade leverenzym, gulsot, hepatit eller leversvikt.

Rapporteringsfrekvensen för leverfall med flupirtin (oavsett orsakssamband) är 15,2 fall/100 000 patientår (baserat på en patientexponering på 893 000 patientår).

Under perioden 1999 till mars 2013 har totalt 136 rapporter om läkemedelsinducerad leverskada (DILI, levernekros, leversvikt inklusive dödsfall) med flupirtin identifierats i spontana rapporter och litteratur inklusive 15 fall med dödlig utgång.

Tid till debut av leversvikt som observerades i spontana rapporter var 25 % för varje fall efter 2-3 veckor, efter 3-8 veckor, efter 8-13 veckor och efter >13 veckor (information om tid till debut fanns tillgänglig i 35 fall av de totalt 49 fallen). Levertransplantation eller dödsfall till följd av leversvikt sågs efter 3-5 veckors behandling i 25 % av fallen och de återstående efter 60 dagars behandling (information är endast tillgänglig från 8 fall av de totalt 15 dödsfallen).

Data från litteraturen liksom data från randomiserade kliniska prövningar^{1,2,3,4} visade en ökning av markörer för hepatobiliär försämring i samband med behandling med flupirtin. Fall som möjligen var relaterade till flupirtinbehandling, och med rapporterad återinsättning, fick återkomst eller förvärring av symtomen i 93 % av fallen. Det medges att i de flesta fall ingick samtidig medicinering som är känd för att ha risk för leverbiverkningar och att kombination av COX-2-hämmare eller NSAID med flupirtin kan öka svårighetsgraden hos de hepatobiliära reaktionerna betydligt.

Baserat på kliniska och histologiska kännetecken konstaterade Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att flupirtins levertoxicitet kan vara immunmedierad och att levertoxicitet i samband med flupirtinbehandling kan vara en typ B-biverkning eller idiosynkratisk biverkning.

Baserat på nuvarande, tillgängliga data som beskrivs ovan drog Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel slutsatsen att flupirtin är förknippat med en ökad risk för levertoxicitet. Eftersom inga fall av levertoxicitet, inklusive fall med dödlig utgång eller fall som resulterat i levertransplantation, hittills har identifierats under de första två veckornas behandling, drog Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel slutsatsen att användning av flupirtin ska begränsas till högst två veckors behandling.

Dessutom rekommenderas inte behandling med flupirtin hos patienter med befintlig leversjukdom eller samtidigt med andra läkemedel som är kända för att orsaka läkemedelsinducerad leverskada. Vidare

ska leverfunktionen noggrant övervakas, dvs. varje vecka under behandlingen med flupirtin som ska avbrytas vid symtom och tecken på leverstörningar.

Klinisk effekt

Data på flupirtins effekt vid kronisk smärta är mycket begränsade. De flesta studier som presenterats gäller endast behandling av smärta vid kortvarig användning och behandling av kronisk smärta är i de flesta fall avsedd för långvarig användning. De två kliniska långtidsstudier som presenterats (som blev tillgängliga efter beviljandet av det första godkännandet för försäljning) var okontrollerade och rörde användning av flupirtin i en studie på 2–6 månader⁵ och en på ett år^{6,7}.

Tillgängliga effektstudier är faktiskt inte längre än 8 veckor.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel konstaterade att enligt nuvarande vetenskapliga kunskaper inklusive riktlinjer för klinisk undersökning av läkemedel för behandling av nociceptiv smärta (CHMP/EWP/612/00) behövs endast kliniska data för minst 3 månader för behandling av kronisk ryggsmärta av lindrig till måttlig svårighetsgrad. Detta är särskilt viktigt beträffande ryggsmärtor på grund av den förväntade höga spontana remissionsfrekvensen.

Därför fann Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att läkemedel innehållande flupirtin visar endast mycket begränsad effekt vid behandling av kronisk smärta. Med tanke på levertoxiciteten och den mycket begränsade effekten drog Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande flupirtin vid behandling av kronisk smärta inte längre är gynnsamt.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fann att i studierna med korttidsanvändning var effekten av flupirtin vid akut smärta minst jämförbar med jämförelseläkemedlen. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fann att det finns tillräckliga bevis på effekt vid akut (nociceptiv) smärtindikation (lindrig, måttlig och svår).

Riskminimeringsåtgärder

Som en del av riskminimeringsåtgärderna rekommenderade Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ändringar av produktinformation för alla läkemedel innehållande flupirtin. Ändringarna är avsedda att återspegla den begränsade användningen med högst två veckors behandling, alltså endast användning vid akut smärta och när andra analgetika är kontraindicerade.

För att även minimera risken för levertoxicitet i samband med flupirtin ska noggrann övervakning av leverfunktionen ske under behandling och dess användning kontraindiceras hos patienter med befintlig leversjukdom. Frekvensen av den observerade ökningen av hepatobiliära markörer i kliniska studier leder dessutom till en högre förekomstfrekvens av dessa biverkningar och därmed bör produktinformationen ändras i detta avseende.

Den exakta ordalydelsen som rekommenderades av Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel i relevanta avsnitt i produktresumén och bipacksedeln finns i bilaga III till denna rekommendation.

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

Med tanke på riskerna för levertoxicitet ansåg Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att det fanns behov av att rekommendera ytterligare riskminimeringsåtgärder för att garantera säkerheten och effektiv användning vid akut smärta.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel rekommenderade också att periodiska säkerhetsrapporter skulle lämnas in varje år.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel rekommenderade direktinformation till hälso- och sjukvårdspersonal för att informera om resultatet av denna granskning, i synnerhet den begränsade indikationen och längsta användningstid för att belysa risken för levertoxicitet och nödvändiga åtgärder för att minimera denna risk.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel enades också om att en riskhanteringsplan behöver lämnas in tillsammans med ett protokoll för en studie av läkemedelsanvändning med syfte att karakterisera förskrivningspraxis vid typisk klinisk användning i representativa grupper av förskrivare.

Vidare begärde Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att protokollet för en säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS) skulle lämnas in som en del av riskhanteringsplanen för att utvärdera riskminimeringsaktiviteternas effektivitet.

Slutligen är det nödvändigt med utbildningsmaterial för att tydligt informera förskrivare och patienter om risken för levertoxicitet i samband med flupirtin och om de åtgärder som är nödvändiga för att minimera risken. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel har begärt att dessa ska lämnas in som en del av riskhanteringsplanen.

Nytta-riskförhållande

Baserat på nuvarande, tillgängliga data som beskrivs ovan drog Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel slutsatsen att flupirtin är förknippat med en ökad risk för levertoxicitet. Eftersom inga fall av levertoxicitet, inklusive fall med dödlig utgång eller fall som resulterat i levertransplantation, hittills har identifierats under de första två veckornas behandling, drog Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel slutsatsen att användning av flupirtin ska begränsas till högst två veckor. Mot bakgrund av detta och den mycket begränsade effekten av flupirtin vid behandling av kronisk smärta, drog Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande flupirtin vid behandling av kronisk smärta inte längre var gynnsam.

När det gäller behandling av akut smärta rekommenderade Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att nyttan fortfarande uppväger risken för levertoxicitet om behandling med andra analgetika (t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, svaga opioider) är kontraindicerad. För att säkerställa ett gynnsamt nytta-riskförhållande vid denna indikation drog Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel slutsatsen att behandlingen ska begränsas till högst 2 veckor.

Dessutom är behandling med flupirtin kontraindicerad hos patienter med befintlig leversjukdom eller intag tillsammans med andra läkemedel som är kända för att orsaka leverskada. Vidare ska leverfunktionen noggrant övervakas, dvs. varje vecka under behandlingen med flupirtin som ska avbrytas vid symtom och tecken på leverstörningar. Vidare enades Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel om ytterligare farmakovigilansaktiviteter och riskminimeringsåtgärder.

Övergripande slutsats och villkor för godkännandena för försäljning

Efter att ha beaktat de data som innehavarna av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen och presenterat i den muntliga förklaringen, drog Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel slutsatsen att

- a. innehavarna av godkännande för försäljning bör sponsra en säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts tillsammans med den uppföljande utvärderingen av resultaten av den studien,
- b. innehavarna av godkännande för försäljning bör vidta riskminimeringsåtgärder,
- c. godkännandena för försäljning bör ändras.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ansåg att direktinformation till hälso- och sjukvårdspersonal behövdes för att informera om resultatet av denna granskning.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel rekommenderade också att innehavaren av godkännande för försäljning ska lämna in en fullständig riskhanteringsplan inom en viss tid. Protokollet för studien av läkemedelsanvändning för att karakterisera förskrivningspraxis för läkemedel vid typisk klinisk användning i representativa grupper av förskrivare och för att bedöma de främsta skälen till förskrivning ska också lämnas in som en del av riskhanteringsplanen.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande flupirtin vid behandling av akut smärta fortfarande är gynnsamt, med förbehåll för överenskomna begränsningar, varningar, andra ändringar av produktinformation, ytterligare farmakovigilansaktiviteter och ytterligare riskminimeringsåtgärder.

När det gäller behandling av kronisk smärta drog Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel slutsatsen att nytta-riskförhållandet vid denna indikation inte längre är gynnsamt.

Skäl till rekommendation från Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel

Skälen är följande:

- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel beaktade förfarandet enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG för läkemedel innehållande flupirtin.
- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel granskade alla tillgängliga data från kliniska och icke-kliniska studier, epidemiologiska studier, spontana rapporter och publicerad litteratur om säkerhet och effekt med läkemedel innehållande flupirtin, liksom intressenters inlagor, i synnerhet med avseende på risken för levertoxicitet.
- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel anser att säkerhetsdata ger bevis för en ökad risk för levertoxicitet inklusive fall med dödlig utgång eller fall som resulterar i levertransplantation när behandlingstiden är längre än 2 veckor.
- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fann att läkemedel innehållande flupirtin visar endast mycket begränsad effekt vid behandling av kronisk smärta. Med tanke på levertoxiciteten och den mycket begränsade effekten drog Kommittén för

säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande flupirtin vid behandling av kronisk smärta inte längre är gynnsamt.

- Med tanke på nuvarande tillgängliga säkerhetsdata drog Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel slutsatsen att för att behålla ett positivt nytta-riskförhållande vid behandling av akut smärta bör behandlingstiden med läkemedel innehållande flupirtin begränsas till 2 veckor och kontraindiceras hos patienter med befintlig leversjukdom. Dessutom bör patienternas leverfunktion övervakas efter varje hel veckas behandling och behandlingen ska avbrytas om det finns tecken på leverproblem.
- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel drog också slutsatsen att det finns behov av ytterligare riskminimeringsåtgärder, såsom information till patienter och hälso- och sjukvårdspersonal. Man enades om direktinformation till hälso- och sjukvårdspersonal, tillsammans med tidsgränser för utskick och att en säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts liksom en studie av läkemedelsanvändning ska genomföras.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel drog därför slutsatsen att enligt artikel 116 i direktiv 2001/83/EG är nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande flupirtin för behandling av kronisk smärta inte fördelaktigt.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande flupirtin fortfarande är gynnsamt vid behandling av akut smärta, med förbehåll för överenskomna begränsningar, kontraindikationer, varningar, andra ändringar av produktinformation och ytterligare riskminimeringsåtgärder.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel rekommenderade med majoritet i enlighet med artikel 107j3 i direktiv 2001/83/EG att

- a. innehavarna av godkännande för försäljning bör sponsra en säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts tillsammans med den uppföljande utvärderingen av resultaten från den studien, liksom en studie av läkemedelsanvändning (se bilaga IV – Villkor för godkännandena för försäljning),
- b. innehavarna av godkännande för försäljning bör vidta riskminimeringsåtgärder,
- c. godkännandena för försäljning av läkemedel innehållande flupirtin (se bilaga I) ska ändras (i enlighet med ändringarna i produktinformationen såsom anges i bilaga III).

2. Detaljerad förklaring av skillnaderna från rekommendationen från Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel

Efter att ha granskat rekommendationen från Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel samtyckte CMD(h) till de övergripande vetenskapliga slutsatserna och skälen för rekommendation. CMD(h) ansåg dock att det var nödvändigt att ändra den ordalydelse som föreslagits i avsnitt 2 i bipacksedeln för att rätt återspegla de ändringar som Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel rekommenderat för avsnitt 4.3 "Kontraindikationer" i produktresumén.

CMD(h) omformulerade därför detta avsnitt enligt följande:

2. Vad du behöver veta innan du tar <Läkemedlets namn>

[Ordalydelsen ska införas i relevanta avsnitt]

[Orala läkemedelsformer och suppositorier]

<Ta> <använd> inte <Läkemedlets namn> om du:

- har en leversjukdom
- lider av alkoholism
- samtidigt använder andra läkemedel som är kända för att orsaka leverskada.

[Injektionsvätska, lösning (i.m.)]

Använd inte <Läkemedlets namn> om du:

- har en leversjukdom
- lider av alkoholism
- samtidigt använder andra läkemedel som är kända för att orsaka leverskada.

[...]

Varningar och försiktighet

[Alla läkemedelsformer]

Din läkare kommer att testa leverfunktionen varje vecka under behandling med <Läkemedlets namn>, eftersom förhöjda leverenzymnivåer och leversvikt har rapporterats i samband med behandling med flupirtin. Om leverfunktionstesterna visar onormala resultat kommer din läkare att be dig att omedelbart sluta ta/använda < Läkemedlets namn>.

Om du märker några symtom som kan tyda på leverskada under behandling med <Läkemedlets namn> (t.ex. aptitförlust, illamående, kräkningar, bukobehag, trötthet, mörk urin, gulsot, klåda) måste du sluta att ta/använda <Läkemedlets namn> och omedelbart söka läkare om sådana symtom uppträder.

[...]

CMD(h):s ståndpunkt

Efter att ha övervägt rekommendationen från Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel daterad den 13 juni 2013 i enlighet med artikel 107k.1 och 2 i direktiv 2001/83/EG kom CMD(h) fram till en ståndpunkt för ändringen av villkoren för godkännandena för försäljning av läkemedel innehållande flupirtin för vilka de relevanta avsnitten i produktresumén och bipacksedeln anges i bilaga III och med förbehåll för de villkor som anges i bilaga IV.