



EVROPSKÁ
KOMISE

Stálé zastoupení ČR při EU BRUSEL		
Došlo:	- 3 -03- 2014	Ref. 3EB
Číslo: 14128	Přílohy:	

V Bruselu dne 28.2.2014
C(2014) 1482 final

OPRAVA

**prováděcího rozhodnutí Komise C(2013) 5788 ze dne 5. září 2013 o registraci
humánních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku „flupirtin“, v rámci článku
107i směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES**

(Text s významem pro EHP)

OPRAVA

**prováděcího rozhodnutí Komise C(2013) 5788 ze dne 5. září 2013 o registraci
humánních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku „flupirtin“, v rámci článku
107i směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES**

(Text s významem pro EHP)

Předmět opravy výše uvedeného rozhodnutí:

Příloha II rozhodnutí

by měla být nahrazena:

přípojenou přílohou II.



Příloha I

Seznam názvů léčivých přípravků, lékové formy, koncentrace, způsob podání, držitelé rozhodnutí o registraci v členských státech

<u>Členský stát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u> <u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Bulharsko	Zentiva k.s. 130 U kabelovni Prague 10237 Czech Republic	Flupizen	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Estonsko	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	KATADOLON	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Německo	AbZ-Pharma GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Flupirtinmaleat AbZ 100 mg Kapseln	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Německo	Aliud Pharma GmbH Gottlieb-Daimler-Str. 19 89150 Laichingen Germany	Flupirtinmaleat AL 100 mg Hartkapseln	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Německo	AWD-pharma GmbH & Co. KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Awegal inject	164,5 mg / 3 ml	injekční roztok	intramuskulární podání
Německo	AWD-pharma GmbH & Co. KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Katadolon Inject	164,5 mg / 3 ml	injekční roztok	intramuskulární podání

<u>Členský stát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u> <u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Německo	AWD,pharma GmbH & Co. KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Katadolon Kinderzäpfchen	75 mg	čípek	rektální podání
Německo	AWD,pharma GmbH & Co. KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Katadolon Zäpfchen	150 mg	čípek	rektální podání
Německo	AWD,pharma GmbH & Co. KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Trancopal Dolo	100 mg	tobolka	perorální podání
Německo	AWD,pharma GmbH & Co. KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Trancopal Dolo Suppositorien	150 mg	čípek	rektální podání
Německo	AWD,pharma GmbH & Co. KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Katadolon S long	400 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
Německo	AWD,pharma GmbH & Co. KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Katadolon	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Německo	AWD,pharma GmbH & Co. KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Trancolong	400 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání

Členský stát EU/ENP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslný název Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Německo	AWD-pharma GmbH & Co. KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Katadolon retard	400 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
Německo	AWD-pharma GmbH & Co. KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Flupirtinmaleat Winthrop 400 mg Retardtabletten	400 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
Německo	CT Arzneimittel GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Flupirtinmaleat-CT 100 mg Hartkapsel	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Německo	CT Arzneimittel GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Flupin 100 mg Hartkapseln	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Německo	Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH Rigistr. 2 12277 Berlin Germany	Dolokadin einmal täglich	400 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
Německo	Hormosan Pharma GmbH Wilhelmshöher Str. 106 60389 Frankfurt Germany	Flupigamma 100 mg Hartkapseln	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Německo	Hormosan Pharma GmbH Wilhelmshöher Str. 106 60389 Frankfurt Germany	Flupirtinmaleat-Hormosan 100 mg Hartkapseln	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslný název Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Německo	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1 61352 Bad Homburg Germany	Flupigil 100 mg Hartkapseln	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Německo	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1 61352 Bad Homburg Germany	Flupigil 100 mg Hartkapseln	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Německo	Midas Pharma GmbH Rheinstr. 49 55218 Ingelheim Germany	Flupirtinmaleat Midas 100 mg Hartkapseln	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Německo	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Flupirtinmaleat-ratiopharm 100 mg Hartkapsel	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Německo	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Miflumal 100 mg Hartkapseln	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Německo	Vitapharma Generics GmbH Benzstr. 1 61352 Bad Homburg v. d. H. Germany	Flupirtinmaleat Vitapharma 100 mg Hartkapseln	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Německo	Vitapharma Generics GmbH Benzstr. 1 61352 Bad Homburg v. d. H. Germany	Flupivil 100 mg Hartkapseln	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Německo	Vitapharma Generics GmbH Benzstr. 1 61352 Bad Homburg v. d. H. Germany	Flupirtinmaleat Viatrix 100 mg Hartkapseln	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Německo	Winthrop Arzneimittel GmbH Brüningstr. 50 65926 Frankfurt am Main Germany	Flupirtinmaleat Winthrop 100 mg Hartkapseln	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Německo	Winthrop Arzneimittel GmbH Brüningstr. 50 65926 Frankfurt am Main Germany	Flupimal 100 mg Hartkapseln	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Německo	Winthrop Arzneimittel GmbH Brüningstr. 50 65926 Frankfurt am Main Germany	Flupsadim 100 mg Hartkapseln	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Německo	Winthrop Arzneimittel GmbH Brüningstr. 50 65926 Frankfurt am Main Germany	Miphaflumix 100 mg Hartkapseln	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Německo	Winthrop Arzneimittel GmbH Brüningstr. 50 65926 Frankfurt am Main Germany	Fluporol 100 mg Hartkapseln	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Německo	Winthrop Arzneimittel GmbH Brüningstr. 50 65926 Frankfurt am Main Germany	Flupirtinmaleat Winthrop 100 mg Hartkapseln	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Maďarsko	ZENTIVA k.s. Ul. kabelovny 130, Dolní Mecholupy 10237 Prague 10 Czech Republic	Flupizen 100 mg kemény kapszula	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Itálie	MEDA PHARMA S.p.A., Viale Brenta 18, 20139 Milano Italy	EFIRET	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Lotyšsko	Teva Pharma B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Katadolon 100 mg hard capsules	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Litva	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	Katadolon	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Polsko	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Piater 53 00-113 Warsaw Poland	Katadolon	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Portugalsko	Midas Pharma GmbH Rheinstrasse, 49 55218 Ingelheim Germany	Flupirtina Midas	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Portugalsko	Sanofi-Aventis - Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3o Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	Flupirtina Winthrop	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Portugalsko	Meda Pharma - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro Cultural, 13 1749-066 Lisboa Portugal	Metanor	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Rumunsko	Zentiva k.s. U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy 102 37, Praha 10, Czech Republic	FLUPIZEN 100 mg	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Slovenská republika	Zentiva k.s. U Kabelovny 130 102 37 Praha 10 Czech Republic	Flupizen 100 mg tvrdé kapsuly	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Slovenská republika	TEVA Pharmaceuticals Slovakia, s.r.o. Teslova 26 821 02 Bratislava Slovak Republic	Katadolon	100 mg	tvrdá tobolka	perorální podání

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) zvažila 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, 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.

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 zprostředkovaná 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) bolesti (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, Hiersémenzel 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 peregistrační 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 poréregistrační 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 navrhované 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 lékové 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.

Příloha III

Pozměňovací návrh příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace

Poznámka:

Tento souhrn údajů o přípravku a příbalová informace mohou být následně dle potřeby aktualizovány příslušnými kompetentními národními úřady, ve spolupráci s referenčním členským státem EU.

A. Souhrn údajů o přípravku

< ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.>

Bod 4.1 Terapeutické indikace

[současné schválené indikace by měly být odstraněny a nahrazeny následovně:]

[Perorální lékové formy a čípky]

Léčba akutní bolesti u dospělých.

< Název přípravku > musí být aplikován pouze tehdy, je-li kontraindikována léčba jinými analgetiky (např. nesteroidní protizánětlivé léky, slabé opioidy).

[Injekční roztok (i.m.)(intramuskulární)]

Pro aplikaci jednotlivé dávky u dospělých s pooperační bolestí. Je-li potřebná delší doba aplikace, jsou k dispozici jiné lékové formy.

< Název přípravku > musí být aplikován pouze tehdy, je-li kontraindikována léčba jinými analgetiky (např. nesteroidní protizánětlivé léky, slabé opioidy).

Bod 4.2 Dávkování a způsob podání

[měl by být vložen text uvedený níže]

[...]

[Léková forma 100 mg IR (s okamžitým uvolňováním), čípky]

Flupirtin by měl být podáván v nejnižší účinné dávce po nejkratší dobu, nezbytnou k dosažení přiměřené analgezie.

Doba trvání léčby nesmí překročit 2 týdny.

[...]

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost flupirtinu u dětí a dospívajících nebyla stanovena.

<Název přípravku> by neměl být aplikován u dětí a dospívajících, mladších 18 let.

[Léková forma 400 mg MR (s řízeným uvolňováním)]

Flupirtin by měl být podáván po nejkratší dobu, nezbytnou k dosažení přiměřené analgezie.

Doba trvání léčby nesmí překročit 2 týdny.

[...]

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost flupirtinu u dětí a dospívajících nebyla stanovena.

<Název přípravku> by neměl být aplikován u dětí a dospívajících, mladších 18 let.

[Injekční roztok (i.m.)(intramuskulární)]

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost flupirtinu u dětí a dospívajících nebyla stanovena.

<Název přípravku> by neměl být aplikován u dětí a dospívajících, mladších 18 let.

[...]

Bod 4.3 Kontraindikace

[měl by být vložen text uvedený níže]

[...]

[Perorální lékové formy a čípky]

Pacienti s již existujícím onemocněním jater nebo abusem alkoholu nesmí užívat <Název přípravku>. Je třeba se vyhnout současnému použití flupirtinu s jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že způsobují poškození jater vyvolané léky (viz bod 4.5).

[Injekční roztok (i.m.)(intramuskulární)]

<Název přípravku> by neměl být aplikován pacientům s již existujícím onemocněním jater nebo abusem alkoholu. Je třeba se vyhnout současnému použití flupirtinu s jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že způsobují poškození jater vyvolané léky (viz bod 4.5).

[...]

Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[měl by být vložen text uvedený níže]

[...]

[Všechny lékové formy]

Jaterní testy musí být prováděny v týdenních intervalech během léčby přípravkem <Název přípravku>, neboť ve spojitosti s léčbou flupirtinem byly hlášeny zvýšené hodnoty jaterních enzymů, hepatitida a selhání jater.

Jsou-li zjištěny abnormální výsledky jaterních testů nebo klinické symptomy, odpovídající onemocnění jater, musí být léčba přípravkem <Název přípravku> přerušena.

Pacienty je třeba poučit, aby během léčby přípravkem <Název přípravku> zůstali ostražití vůči jakýmkoliv symptomům, souvisejícím s poškozením jater (např. ztráta chuti k jídlu, nauzea, zvracení, bolest břicha, únava, tmavá moč, žloutenka, svědění) a přestali užívat přípravek <Název přípravku> a okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se některý z těchto symptomů objeví.

[...]

Bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

[měl by být vložen text uvedený níže]

[...]

[Všechny lékové formy]

Je třeba se vyhnout současnému použití flupirtinu s jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že způsobují poškození jater vyvolané léky (viz bod 4.3).

[...]

Bod 4.8 Nežádoucí účinky

[měl by být vložen text uvedený níže]

[...]

[Všechny lékové formy]

Poruchy jater a žlučových cest:

Velmi časté: zvýšení transamináz.

Není známo: hepatitida, selhání jater.

[...]

[Na konci tohoto bodu by mělo být vloženo níže uvedené znění]

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V***.

*[*For the printed materials: No reference to the Appendix V should be included in the printed materials. The above grey-shaded terms will only appear in the published version of the approved product information annexes on EMA's website. The actual details of the national reporting system (as listed within the Appendix V) of the concerned Member State(s) shall be displayed on the printed version. Linguistic adjustments may also be necessary depending on the grammatical rules of the languages used.]*

B. Příbalová informace

< ▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4. >

1. Co je <název přípravku> a k čemu se používá

[Tento bod by měl nahradit jakýkoliv stávající bod a měl by znít následovně:]

[Perorální lékové formy a čípky]

Léčba akutní bolesti u dospělých.

<Název přípravku> smí být užíván pouze tehdy, není-li možná léčba jinými analgetiky (léky proti bolesti).

[Injekční roztok (i.m.)(intramuskulární)]

Pro podání jednotlivé dávky u dospělých s pooperační bolestí. Je-li potřebná delší doba léčby, jsou k dispozici jiné lékové formy.

<Název přípravku> smí být užíván pouze tehdy, není-li možná léčba jinými analgetiky (léky proti bolesti).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> užívat

[měl by být vložen text uvedený níže]

[...]

[Perorální lékové formy a čípky]

Neužívejte <název přípravku> jestliže:

- trpíte onemocněním jater
- trpíte alkoholismem
- současně užíváte jiné léčivé přípravky, o nichž je známo, že způsobují poškození jater vyvolané léky.

[Injekční roztok (i.m.)(intramuskulární)]

Neužívejte <název přípravku> jestliže:

- trpíte onemocněním jater
- trpíte alkoholismem
- současně užíváte jiné léčivé přípravky, o nichž je známo, že způsobují poškození jater vyvolané léky.

[...]

Upozornění a opatření

[Všechny lékové formy]

Váš lékař bude každý týden kontrolovat vaše jaterní funkce v průběhu léčby přípravkem <Název přípravku>, neboť v souvislosti s léčbou flupirtinem byly hlášeny zvýšené hodnoty jaterních enzymů, žloutenka (hepatitida) a selhání jater. Jestliže testy jaterních funkcí ukazují patologické (špatné) výsledky, lékař vás vyzve, abyste přípravek <Název přípravku> okamžitě přestal(a) užívat.

Pokud zpozorujete-li jakékoli příznaky, které mohou naznačovat poškození jater během léčby přípravkem <Název přípravku> (např. ztrátu chuti k jídlu, nevolnost, zvracení, mírné bolesti břicha, únavu, tmavou moč, žloutenku, svědění), musíte přestat užívat přípravek <Název přípravku> a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, jakmile se jakýkoli z uvedených příznaků objeví.

[...]

3. Jak se <název přípravku> užívá

[měl by být vložen text uvedený níže]

[...]

[Léková forma 100 mg IR (s okamžitým uvolňováním), čípky]

Flupirtin by měl být podáván v nejnižší účinné dávce po nejkratší dobu, nezbytnou k dosažení přiměřeného zmírnění bolesti.

Doba trvání léčby nesmí překročit 2 týdny.

[...]

Použití u dětí a dospívajících

Bezpečnost a účinnost flupirtinu u dětí a dospívajících nebyla stanovena.

<Název přípravku> by neměl být užíván u dětí a dospívajících, mladších 18 let.

[Léková forma 400 mg MR (s řízeným uvolňováním)]

Flupirtin by měl být podáván po nejkratší dobu, nezbytnou k dosažení přiměřeného zmírnění bolesti.

Doba trvání léčby nesmí překročit 2 týdny.

[...]

Použití u dětí a dospívajících

Bezpečnost a účinnost flupirtinu u dětí a dospívajících nebyla stanovena.

<Název přípravku> by neměl být užíván u dětí a dospívajících, mladších 18 let.

[Injekční roztok (i.m.)(intramuskulární)]

Použití u dětí a dospívajících

Bezpečnost a účinnost flupirtinu u dětí a dospívajících nebyla stanovena.

<Název přípravku> by neměl být užíván u dětí a dospívajících, mladších 18 let.

[...]

4. Možné nežádoucí účinky

[...]

[Všechny lékové formy]

Poruchy jater:

Velmi časté: zvýšení jaterních enzymů

Četnost není známa: hepatitida (zánět jater), selhání jater

[...]

[Na konci tohoto bodu by mělo být vloženo níže uvedené znění]

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému <lékaři> <,> <nebo> <lékárníkovi> <nebo zdravotní sestře>. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V*. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

[*For the printed materials: No reference to the Appendix V should be included in the printed materials. The above grey-shaded terms will only appear in the published version of the approved product information annexes. The actual details of the national reporting system (as listed within the Appendix V) of the concerned Member State(s) shall be displayed on the printed version.]

Příloha IV
Podmínky registrací

Podmínky registrací

Příslušné vnitrostátní orgány členského státu / členských států nebo případně referenčního státu / referenčních států zajistí, aby držitel/é rozhodnutí o registraci splnil/i tyto podmínky:

Podmínky	Termín
Držitel/é rozhodnutí o registraci by měl/i předložit zásadní části (včetně návrhu studie užívání léků (DUS), peregistrační studie bezpečnosti (PASS) a vzdělávacích materiálů) plánu řízení rizik ve formátu EU.	Do 3 měsíců od vydání rozhodnutí Evropské komise
Držitel/é rozhodnutí o registraci by měl/i předložit další roční pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti (PSUR) do:	10. dubna 2014 (Termín pro uzávěrku údajů: 22. ledna 2012)
Držitel/é rozhodnutí o registraci by v rámci předložení plánu řízení rizik měl/i předložit 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. Závěrečná zpráva ze studie:	Do 18 měsíců od vydání rozhodnutí Evropské komise
Držitel/é rozhodnutí o registraci by měl/i poskytnout protokol studie PASS v rámci předložení plánu řízení rizik za účelem hodnocení účinnosti činností k minimalizaci rizik. Závěrečná zpráva ze studie:	Do 18 měsíců od vydání rozhodnutí Evropské komise
Držitel/é rozhodnutí o registraci by v rámci plánu řízení rizik měl/i předložit vzdělávací materiály pro předepisující lékaře a pro pacienty. Tyto materiály budou zahrnuty do plánu řízení rizik a budou v nich zdůrazněna rizika, uvedena upozornění i informace o monitorování hepatotoxicity.	Návrh vzdělávacích materiálů do 3 měsíců od vydání rozhodnutí Evropské komise