

Приложение II

Научни заключения

Научни заключения

През 2013 г. в резултат на спешна процедура на Съюза съгласно член 107i от Директива 2001/83/ЕО (ЕМЕА/Н/А-107i/1363) разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи флупиртин са променени, за да наложат ограничения и мерки за минимизиране на риска, които се прилагат с оглед на риска от увреждане на черния дроб. През 2017 г. резултатите от наблюдателни проучвания, наложени като резултат от тази спешна процедура на съюза, показват ниска степен на съответствие с разрешените условия на употреба на лекарствените продукти, съдържащи флупиртин и по-конкретно с гореспоменатите ограничения и мерки за минимизиране на риска. В допълнение, в EudraVigilance (EV) продължават да се получават съобщения за случаи на лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане (DILI), включително сериозни случаи с лекарствени продукти, съдържащи флупиртин, съобщени като съмнителни или взаимодействащи продукти.

С оглед на последните резултати от проучването и тъй като случаи на чернодробно увреждане продължават да се съобщават, националният компетентен орган на Германия (BfArM) счита, че въздействието на риска от чернодробно увреждане върху съотношението полза/риск за тези лекарствени продукти и адекватността на свързаните с това мерки за минимизиране на риска трябва да се преразгледат.

На 19 октомври 2017 г. BfArM образува процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО в резултат на данните за проследяване на лекарствената безопасност и поиска от PRAC да оцени влиянието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи флупиртин, и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

PRAC приема препоръка на 8 февруари 2018 г., която след това е разгледана от CMDh в съответствие с член 107k от Директива 2001/83/ЕО.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Флупиртин е лекарство, „отварящо селективно невроналните калиеви канали“, което действа чрез отваряне на Kv7 калиевите канали, водещо до функционален N-метил-D-аспартат рецепторен антагонизъм. Допълнително е описан улесняващ ефект върху A рецепторите на гама-аминобутировата киселина.

През 2013 г. е започната спешна процедура на Съюза в съответствие с член 107i от Директива 2001/83/ЕО (ЕМЕА/Н/А-107i/1363) вследствие на увеличеното съобщаване на реакции на хепатотоксичност във връзка с флупиртин. Въз основа на преразглеждането на всички налични по това време данни PRAC заключава, че флупиртин е свързан с повишен риск от хепатотоксичност. По това време PRAC счита, че съотношението полза/риск ще остане благоприятно при лечението на остра болка, когато лечението с други аналгетици (напр. нестероидни противовъзпалителни средства, слаби опиоиди) е противопоказано, при условие че са изпълнени редица мерки за свеждане на риска до минимум. Те включват ограничаване на максималната продължителност на лечението до две седмици, противопоказание при пациенти с предшестващо чернодробно заболяване или едновременно приемане на друго лекарство, за което е известно, че причинява увреждане на черния дроб, и седмичен мониторинг на чернодробните функции. Тези мерки са съобщени на съответния медицински специалист (HCP) в писмо и са обезпечени образователни материали, които да информират предписващите и пациентите за риска и свързаните с него мерки, за да го сведат до минимум. От ПРУ е поискано да проведат проучване на употребата на лекарството (DUS), за да характеризират практиките за предписване и проучване за безопасност след получаване на разрешение за употреба (PASS) за оценка на ефективността на дейностите за минимизиране на риска.

PRAC разглежда всички новодостъпни данни за безопасност и ефикасност, включително информация, предоставена от притежателите на разрешения за употреба за случаи на чернодробно увреждане, резултати от гореспоменатите наблюдателни проучвания (DUS и PASS), наличните данни в EudraVigilance и научната литература, в контекста на данните, разгледани в предишната процедура по член 107i.

PRAC е на мнение, че резултатите от новодостъпните проучвания подкрепят ефикасността на флупиртин при лечението на остра (ноцицептивна) болка (лека, умерена и тежка), доказана преди това в клинични изпитвания. Отбелязано е, че не могат да бъдат идентифицирани никакви медицински насоки, препоръчващи употребата на флупиртин при всяко показание за болка.

Данните от спонтанни съобщения и от литературата потвърждават риска от непредвидимо и потенциално смъртоносно увреждане на черния дроб, свързано с употребата на лекарствени продукти, съдържащи флупиртин. След предишното преразглеждане са получени случаи на лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане (DILI), включително случаи на остра чернодробна недостатъчност, случаи на необходимост от чернодробна трансплантация и случаи с фатален изход. Сериозни случаи са получени и след прилагането на съответните мерки за минимизиране на риска. PRAC счита, че новодостъпните данни за безопасността потвърждават известния риск от непредвидимо и потенциално фатално увреждане на черния дроб.

Независимо от ограниченията им, проведените шест наблюдателни проучвания показват съществена липса на съответствие с мерките, необходими за свеждане на риска от хепатотоксичност до минимум. Освен това отделните съобщения за случаи на хепатобилиарна токсичност показват значителен дял на случаите с неспазване на ограниченията за безопасност.

PRAC заключава, че докато употребата на продукти, съдържащи флупиртин, е намаляла, прилаганите мерки са били неефективни за минимизиране на риска от хепатотоксичност до приемливо ниво.

PRAC обсъжда дали по-нататъшното свеждане на риска до минимум ще намали в достатъчна степен риска от хепатотоксичност. Това включва допълнителни материали за съобщаване на предишните мерки, намаляване на размера на опаковката и въвеждане на ново предупреждение относно генетичните рискови фактори. Като се има предвид обаче неуспеха на предишните мерки, липсата на достатъчно чувствителни рискови фактори, за да се предвиди рискът от хепатотоксичност, клиничните условия, в които се прилагат тези лекарствени продукти, PRAC не може да определи допълнителни мерки, които да гарантират ефективно минимизиране на риска от хепатотоксичност, свързан с употребата на лекарствени продукти, съдържащи флупиртин. Поради това, предвид невъзможността за минимизиране в достатъчна степен на риска от хепатотоксичност, PRAC заключава, че този риск превишава ползите от флупиртин при лечение на остра болка, когато лечението с други аналгетици е противопоказано. Освен това PRAC не може да определи условия, които, ако бъдат изпълнени в бъдеще, биха демонстрирали положително съотношение полза/риск за тези продукти при сегашното им показание. Следователно PRAC препоръчва отнемане на разрешенията за употреба за лекарствени продукти, съдържащи флупиртин.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC взе предвид процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, произтичаща от данните за проследяване на лекарствената безопасност за лекарствени продукти, съдържащи флупиртин (вж. Приложение I).

- PRAC преразглежда всички нови налични данни за безопасност и ефикасност, включително информацията, предоставена от притежателите на разрешения за употреба, относно случаи на чернодробно увреждане, резултатите от наблюдателни проучвания, наличните данни в EudraVigilance и научната литература, в контекста на данните, разгледани в предишната процедура EMEA/H/A-107i/1363 и във връзка с риска от хепатотоксичност, свързан с лекарствени продукти, съдържащи флупиртин.
- PRAC счита, че няма нова значима информация за демонстрирана ефикасност на флупиртин при лечение на остра (ноцицептивна) болка (лека, умерена и тежка).
- PRAC заключава, че данните за безопасността потвърждават, че употребата на лекарствени продукти, съдържащи флупиртин, е свързана с риск от непредвидимо и потенциално смъртоносно увреждане на черния дроб.
- Като взема предвид новите съобщения за чернодробно увреждане, заедно с резултатите от наблюдателното проучване, показващи много слабо спазване на препоръчаните през 2013 г. мерки за минимизиране на риска от хепатотоксичност, PRAC заключава, че тези мерки не са били ефективни за адекватно минимизиране на риска от хепатотоксичност.
- PRAC обсъди допълнителни предложения за минимизиране на риска и стигна до заключението, че няма приложими мерки, които да гарантират ефективно минимизиране на риска от хепатотоксичност до приемливо ниво и че следователно този риск превишава ползите от употребата на флупиртин за лечение на остра болка, когато лечението с други аналгетици е противопоказано.
- Освен това PRAC не можа да идентифицира никакво заболяване, чието излекуване би показало положително съотношение полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи флупиртин при сегашното им показание.

Следователно Комитетът счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи флупиртин, вече не е благоприятно.

Поради това, съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО, Комитетът препоръчва отнемане на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи флупиртин.

Становище на CMDh

След като преразглежда препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с цялостните научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Общо заключение

CMDh, като следствие, счита, че лекарствените продукти, съдържащи флупиртин са вредни и тяхното съотношение полза/риск не е благоприятно.

Поради това, съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО, CMDh препоръчва отнемане на разрешенията за употреба за лекарствени продукти, съдържащи флупиртин.