

Příloha II

Vědecké závěry

Vědecké závěry

V roce 2013 byly v důsledku bezodkladného postupu Unie podle článku 107i směrnice 2001/83/ES (EMA/H/A-107i/1363) pozměněny registrace léčivých přípravků obsahujících flupirtin ve smyslu zavedení omezení a opatření k minimalizaci rizik s ohledem na riziko poškození jater. Výsledky pozorovacích studií, jejichž provedení bylo uloženo v návaznosti na tento bezodkladný unijní postup, v roce 2017 naznačovaly nízkou míru dodržení schválených podmínek používání léčivých přípravků obsahujících flupirtin a konkrétněji výše uvedených omezení a opatření k minimalizaci rizik. Kromě toho byly databázi EudraVigilance (EV) v souvislosti s léčivými přípravky obsahujícími flupirtin hlášeny další (i závažné) případy poškození jater vyvolané léčivými přípravky hlášenými jako podezřelé nebo interagující přípravky.

Vzhledem k výsledkům nedávné studie a dalším hlášeným případům poškození jater příslušný německý národní orgán (BfArM) dospěl k závěru, že by měl být přezkoumán dopad rizika poškození jater na poměr přínosů a rizik těchto léčivých přípravků a přiměřenost souvisejících opatření k minimalizaci rizik.

Proto BfArM dne 19. října 2017 zahájil na základě farmakovigilančních údajů přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádal výbor PRAC o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících flupirtin a o vydání doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Výbor PRAC dne 8. února 2018 přijal doporučení, které bylo poté posuzováno skupinou CMDh v souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Flupirtin je „selektivní otvírač nervových draslíkových kanálů“, který působí tak, že otevírá draslíkové kanály Kv7, což vede k funkčnímu antagonismu N-methyl-D-aspartátového receptoru. Navíc byl popsán pomocný účinek na receptory kyseliny gama-aminomáselné A.

V roce 2013 byl vzhledem ke zvýšenému počtu hlášených případů hepatotoxických reakcí v souvislosti s flupirtinem zahájen bezodkladný unijní postup podle článku 107i směrnice 2001/83/ES (EMA/H/A-107i/1363). Na základě vyhodnocení všech údajů, které byly v té době dostupné, dospěl výbor PRAC k závěru, že flupirtin je spojen se zvýšeným rizikem hepatotoxicity. Výbor PRAC tehdy usoudil, že v případech, kdy je kontraindikována léčba jinými analgetiky (např. nesteroidními protizánětlivými přípravky, slabými opiáty), zůstane poměr přínosů a rizik v rámci léčby akutní bolesti příznivý za předpokladu, že bude zavedeno několik opatření k minimalizaci rizik. Tato opatření zahrnovala omezení maximální délky trvání léčby na dva týdny, kontraindikaci u pacientů s již existujícím jaterním onemocněním nebo souběžného užívání s jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že způsobují poškození jater vyvolané léčivým přípravkem, a týdenní sledování jaterní funkce. Tato opatření byla formou dopisu oznámena příslušným zdravotnickým pracovníkům a byly vypracovány vzdělávací materiály, které o riziku a souvisejících opatřeních k jeho minimalizaci informují předepisující lékaře a pacienty. Od držitelů rozhodnutí o registraci bylo požadováno, aby provedli studii užívání léků s cílem charakterizovat postupy předepisování, a poregistrační studii bezpečnosti s cílem zhodnotit účinnost činností zaměřených na minimalizaci rizik.

Výbor PRAC vzal v úvahu všechny nové dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti, včetně informací poskytnutých držiteli rozhodnutí o registraci o případech poškození jater, výsledcích výše uvedených pozorovacích studií (studie užívání léků a poregistrační studie bezpečnosti), údajů dostupných v databázi EudraVigilance a vědecké literatuře v kontextu údajů přezkoumávaných v rámci předchozího postupu podle článku 107i.

Výbor PRAC je toho názoru, že výsledky nových dostupných studií podporují účinnost flupirtinu v léčbě akutní (nociceptivní) bolesti (mírné, středně závažné a závažné), která již byla prokázána v klinických studiích. Bylo konstatováno, že nebyly zjištěny žádné lékařské pokyny, které by doporučovaly použití flupirtinu na bolest v rámci jakékoliv indikace.

Údaje ze spontánních hlášení a literatury potvrzují riziko nepředvídatelného a potenciálně smrtelného poškození jater spojeného s užíváním léčivých přípravků obsahujících flupirtin. Od doby posledního přezkoumání byly hlášeny případy poškození jater vyvolaného léčivými přípravky, včetně případů akutního selhání jater, případů vyžadujících transplantaci jater a případů s fatálním následkem. Závažné případy byly hlášeny i po zavedení příslušných opatření k minimalizaci rizik. Výbor PRAC usoudil, že nově dostupné údaje o bezpečnosti potvrzují známé riziko nepředvídatelného a potenciálně smrtelného poškození jater.

Šest důsledně provedených pozorovacích studií odhalilo navzdory svým omezením značnou míru nedostatečného souladu s opatřeními nezbytnými pro minimalizaci rizika hepatotoxicity. Navíc jednotlivé případy hepatobiliární toxicity vykazují podstatnou část případů nedodržení bezpečnostních omezení.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že i když došlo ke snížení užívání přípravků obsahujících flupirtin, zavedená opatření byla neúčinná z hlediska minimalizace rizika hepatotoxicity na přijatelnou úroveň.

Výbor PRAC se zabýval otázkou, zda by další minimalizace rizik mohla riziko hepatotoxicity dostatečně omezit. Opatření pro další minimalizaci rizika zahrnovala další materiály pro komunikaci o předchozích opatřeních, zmenšení velikosti balení a zavedení nového upozornění ohledně genetických rizikových faktorů. S ohledem na selhání předchozích opatření, nedostatek rizikových faktorů dostatečně citlivých na to, aby bylo možné předpovědět riziko hepatotoxicity, na klinické prostředí, v němž se tyto léčivé přípravky používají, nemohl výbor PRAC stanovit žádná další opatření, která by zajistila účinnou minimalizaci rizika hepatotoxicity spojeného s užíváním léčivých přípravků obsahujících flupirtin. Vzhledem k nemožnosti riziko hepatotoxicity dostatečně minimalizovat dospěl výbor PRAC k závěru, že toto riziko převažuje nad přínosy flupirtinu v léčbě akutní bolesti i v případech, kdy je léčba jinými analgetiky kontraindikována. Navíc výbor PRAC nemohl stanovit žádné možné podmínky, jejichž splnění by v budoucnu vedlo k příznivému poměru přínosů a rizik pro tyto přípravky v rámci jejich současné indikace. V důsledku toho výbor PRAC doporučuje registraci léčivých přípravků obsahujících flupirtin zrušit.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k těmto důvodům:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES na základě farmakovigilančních údajů pro léčivé přípravky obsahující flupirtin (viz Příloha I).
- Výbor PRAC přezkoumal veškeré nově dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti, včetně informací poskytnutých držiteli rozhodnutí o registraci o případech poškození jater, výsledků pozorovacích studií, údajů dostupných v databázi EudraVigilance a z vědecké literatury v souvislosti s údaji přezkoumanými v rámci předchozího postupu EMEA/H/A-107i/1363 a ve vztahu k riziku hepatotoxicity v souvislosti s léčivými přípravky obsahujícími flupirtin.
- Výbor PRAC usoudil, že nejsou k dispozici žádné nové významné informace o prokázané účinnosti flupirtinu v léčbě akutní (nociceptivní) bolesti (mírné, středně závažné a závažné).
- Výbor PRAC dospěl k závěru, že údaje o bezpečnosti potvrzují, že použití léčivých přípravků obsahujících flupirtin je spojeno s rizikem nepředvídatelného a potenciálně smrtelného poškození jater.

- Vzhledem k novým hlášením o poškození jater a výsledkům pozorovacích studií, které naznačují velmi nízkou míru souladu s opatřeními doporučenými v roce 2013 s cílem minimalizovat riziko hepatotoxicity, dospěl výbor PRAC k závěru, že tato opatření nebyla z hlediska odpovídající minimalizace rizika hepatotoxicity účinná.
- Výbor PRAC projednal další návrhy na opatření k minimalizaci rizik a dospěl k závěru, že žádná přijatelná opatření by nezajistila účinnou minimalizaci rizika hepatotoxicity na přijatelnou úroveň a že toto riziko převažuje nad přínosy flupirtinu v léčbě akutní bolesti i v případech, kdy je léčba jinými analgetiky kontraindikována.
- Navíc výbor PRAC nemohl stanovit žádná možná opatření nebo podmínky, jejichž splnění by prokázalo příznivý poměr přínosů a rizik pro léčivé přípravky obsahující flupirtin v jejich současné indikaci.

V důsledku toho se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik u přípravků obsahujících flupirtin již není příznivý.

Výbor proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje registraci léčivých přípravků obsahujících flupirtin zrušit.

Stanovisko skupiny CMDh

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí skupina CMDh s celkovými závěry a odůvodněním doporučení výboru PRAC.

Celkový závěr

Skupina CMDh se na základě toho domnívá, že léčivé přípravky obsahující flupirtin jsou škodlivé a poměr jejich přínosů a rizik není příznivý.

Skupina CMDh proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje registraci léčivých přípravků obsahujících flupirtin zrušit.