

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

2013 wurden im Ergebnis eines Dringlichkeitsverfahrens der Union gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG (EMEA/H/A-107i/1363) die Zulassungen für flupirtinhaltige Arzneimittel geändert, um angesichts des Risikos einer Leberschädigung Einschränkungen aufzuerlegen und Maßnahmen zur Risikominimierung einzuleiten. 2017 zeigten Ergebnisse von Beobachtungsstudien, die im Zuge dieses Dringlichkeitsverfahrens der Union in Auftrag gegeben wurden, ein geringes Maß an Einhaltung der Zulassungsbedingungen für die Anwendung flupirtinhaltiger Arzneimittel und insbesondere der oben erwähnten Einschränkungen und Maßnahmen zur Risikominimierung. Darüber hinaus wurden in EudraVigilance (EV) weiterhin Fälle von arzneimittelinduzierter Leberschädigung (Drug-induced Liver Injury – DILI), darunter schwerwiegende Fälle, mit flupirtinhaltigen Arzneimitteln als verdächtigem oder wechselwirkendem Mittel gemeldet.

Aufgrund der neuesten Studienergebnisse und der Tatsache, dass weiterhin Leberschädigungen gemeldet wurden, war die für Deutschland zuständige nationale Behörde (BfArM) der Ansicht, dass der Einfluss des Risikos von Leberschädigungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Arzneimittel und die Eignung der entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung überprüft werden sollten.

Daher leitete das BfArM am 19. Oktober 2017 ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und ersuchte den PRAC, den Einfluss der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis flupirtinhaltiger Arzneimittel zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die jeweiligen Zulassungen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

Der PRAC verabschiedete am 8. Februar 2018 eine Empfehlung, die dann von der CMDh gemäß Artikel 107k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Flupirtin ist ein „selektiver neuronaler Kaliumkanalöffner“, der wirkt, indem er Kv7-Kaliumkanäle öffnet, was zu einem funktionalen N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonismus führt. Darüber hinaus wurde ein fazilitatorischer Effekt auf Gamma-Aminobuttersäure-A-Rezeptoren beschrieben.

2013 wurde infolge der erhöhten Meldungen von hepatotoxischen Reaktionen in Verbindung mit Flupirtin ein Dringlichkeitsverfahren der Union gemäß Artikel 107i der Richtlinien 2001/83/EG (EMEA/H/A-107i/1363) eingeleitet. Nach Prüfung aller zum damaligen Zeitpunkt verfügbaren Daten kam der PRAC zu der Schlussfolgerung, dass Flupirtin mit einem erhöhten Risiko für Hepatotoxizität verbunden ist. Der PRAC war zu diesem Zeitpunkt der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der Therapie von akutem Schmerz weiterhin günstig bleiben würde, wenn die Behandlung mit anderen Analgetika (z. B. nichtsteroidalen Antirheumatika, schwachen Opioiden) kontraindiziert ist, vorausgesetzt, eine Reihe von Maßnahmen zur Risikominimierung würden umgesetzt. Zu diesen gehörte die Einschränkung der maximalen Behandlungsdauer auf zwei Wochen, eine Kontraindikation bei Patienten mit bereits bestehender Lebererkrankung oder bei Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen eine Leberschädigung verursachen, sowie die wöchentliche Kontrolle der Leberwerte. Diese Maßnahmen wurden dem entsprechenden medizinischen Fachpersonal in einem Schreiben mitgeteilt, und es wurde Informationsmaterial erarbeitet, um die verordnenden Ärzte und die Patienten über die Risiken und die zugehörigen Maßnahmen zu deren Minimierung zu informieren. Die Zulassungsinhaber wurden aufgefordert, eine Studie zur Arzneimittelanwendung zur Charakterisierung der Verordnungspraxis und eine Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) durchzuführen, um die Wirksamkeit der Aktivitäten zur Risikominimierung zu bewerten.

Der PRAC prüfte alle neu verfügbaren Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit, darunter die Informationen, die von den Zulassungsinhabern zu Fällen von Leberschädigung bereitgestellt wurden,

die Ergebnisse der oben genannten Beobachtungsstudien (Studie zur Arzneimittelanwendung und Unbedenklichkeitsstudie), die in EudraVigilance verfügbaren Daten und die wissenschaftliche Literatur im Kontext der Daten, die im vorangegangenen Verfahren nach Artikel 107i geprüft worden waren.

Der PRAC ist der Auffassung, dass die Ergebnisse der neu verfügbaren Studien die Wirksamkeit von Flupirtin bei der Therapie von akutem (nozizeptivem) Schmerz (gering, mäßig und stark) stützen, die zuvor in klinischen Versuchen nachgewiesen wurde. Es wurde festgestellt, dass keine medizinischen Leitlinien gefunden werden konnten, die die Anwendung von Flupirtin bei jeglichem Schmerz empfiehlt.

Daten aus spontanen Berichten und der Literatur bestätigen das Risiko einer unvorhersehbaren und potenziell tödlichen Leberschädigung im Zusammenhang mit der Anwendung von flupirtinhaltigen Arzneimitteln. Seit der vorherigen Prüfung wurden Fälle einer arzneimittelinduzierten Leberschädigung (DILI), darunter Fälle akuten Leberversagens, Fälle, die eine Lebertransplantation erforderten, und Fälle mit tödlichem Ausgang gemeldet. Auch nach Einführung der entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung kam es zur Meldung schwerwiegender Fälle. Der PRAC war der Auffassung, dass die neu verfügbaren Unbedenklichkeitsdaten das bekannte Risiko einer unvorhersehbaren und potenziell tödlichen Leberschädigung bestätigen.

Trotz ihrer Beschränkungen zeigten die sechs durchgeführten Beobachtungsstudien übereinstimmend einen beträchtlichen Mangel an Einhaltung der Maßnahmen, die zur Minimierung des Hepatotoxizitätsrisikos erforderlich sind. Außerdem zeigen die Einzelfallmeldungen zur hepatobiliären Toxizität einen deutlichen Anteil an Fällen, in denen die Sicherheitseinschränkungen nicht eingehalten wurden.

Der PRAC kam zu der Schlussfolgerung, dass zwar die Anwendung flupirtinhaltiger Mittel rückläufig ist, aber die eingeleiteten Maßnahmen zur Minimierung des hepatotoxischen Risikos auf ein vertretbares Maß ineffektiv geblieben sind.

Der PRAC erörterte, ob eine weitere Risikominimierung das Hepatotoxizitätsrisiko ausreichend reduzieren würde. Dies beinhaltete zusätzliches Material zur Kommunikation der vorherigen Maßnahmen, die Verringerung der Packungsgröße und die Einführung einer neuen Warnung zu genetischen Risikofaktoren. Angesichts des ausbleibenden Erfolgs der vorherigen Maßnahmen, des Fehlens von Risikofaktoren, die für die Vorhersage des Hepatotoxizitätsrisikos hinreichend aussagekräftig sind, und des klinischen Umfelds, in dem diese Arzneimittel angewendet werden, konnte der PRAC jedoch keine weiteren Maßnahmen benennen, die eine effektive Minimierung des Hepatotoxizitätsrisikos in Verbindung mit der Anwendung flupirtinhaltiger Arzneimittel gewährleisten würden. Da es unmöglich erscheint, das Hepatotoxizitätsrisiko hinreichend zu minimieren, kam der PRAC zu der Schlussfolgerung, dass dieses Risiko die Vorteile von Flupirtin bei der Behandlung von akutem Schmerz überwiegt, wenn die Behandlung mit anderen Analgetika kontraindiziert ist. Darüber hinaus konnte der PRAC keine Umstände ausmachen, deren Einhaltung in der Zukunft zum Nachweis eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses für diese Mittel bei ihrer aktuellen Indikation führen würden. Folglich empfiehlt der PRAC den Widerruf der Zulassungen für flupirtinhaltige Arzneimittel.

Begründung für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für flupirtinhaltige Arzneimittel (siehe Anhang I).
- Der PRAC prüfte alle neu verfügbaren Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit, darunter die Informationen, die von den Zulassungsinhabern zu Fällen von Leberschädigung bereitgestellt wurden, die Ergebnisse der Beobachtungsstudien, die in EudraVigilance verfügbaren Daten und die wissenschaftliche Literatur im Kontext der Daten, die im

vorangegangenen Verfahren EMEA/H/A-107i/1363 und hinsichtlich des mit flupirtinhalten Arzneimitteln in Zusammenhang stehenden Hepatotoxizitätsrisikos geprüft worden waren.

- Der PRAC war der Auffassung, dass es keine neuen signifikanten Informationen zur nachgewiesenen Wirksamkeit von Flupirtin bei der Therapie von akutem (nozizeptiven) Schmerz (gering, mäßig und stark) gibt.
- Der PRAC kam zu der Schlussfolgerung, dass die Unbedenklichkeitsdaten bestätigen, dass die Anwendung von flupirtinhalten Arzneimitteln mit dem Risiko einer unvorhersehbaren und potenziell tödlichen Leberschädigung verbunden ist.
- Angesichts der neuen Berichte zu Leberschädigungen und der Ergebnisse der Beobachtungsstudien, die auf eine sehr geringe Einhaltung der 2013 empfohlenen Maßnahmen zur Minimierung des Hepatotoxizitätsrisikos hinweisen, kam der PRAC zu der Schlussfolgerung, dass diese Maßnahmen für die angemessene Minimierung des Hepatotoxizitätsrisikos nicht effektiv sind.
- Der PRAC erörterte weitere Vorschläge zur Risikominimierung und kam zu der Schlussfolgerung, dass keine umsetzbaren Maßnahmen die effektive Minimierung des hepatotoxischen Risikos auf ein vertretbares Maß gewährleisten würden und dass dieses Risiko daher die Vorteile von Flupirtin bei der Behandlung von akutem Schmerz überwiegt, wenn die Behandlung mit anderen Analgetika kontraindiziert ist.
- Der PRAC konnte darüber hinaus keine Umstände benennen, deren Einhaltung zum Nachweis eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses für flupirtinhalten Arzneimittel bei deren aktueller Indikation führen würde.

stuft der Ausschuss das Nutzen-Risiko-Verhältnis flupirtinhalten Arzneimittel nicht länger als günstig ein.

Aus diesem Grund empfiehlt der Ausschuss gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG den Widerruf der Zulassungen für flupirtinhalten Arzneimittel.

Stellungnahme der CMDh

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.

Gesamtschlussfolgerung

Die CMDh ist infolgedessen der Auffassung, dass flupirtinhalten Arzneimittel gesundheitsschädlich sind und dass ihr Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht günstig ist.

Gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG empfiehlt die CMDh den Widerruf der Zulassungen für flupirtinhalten Arzneimittel.