

II lisa

Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

2013. aastal muudeti direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohase liidu kiirmenetluse (EMA/H/A-107i/1363) tulemusena flupirtiini sisaldavate ravimite müügilube, et kehtestada piirangud ja tagada riskivähendusmeetmete võtmine maksakahjustuse riski vähendamiseks. 2017. aastal selgus liidu kiirmenetluse tulemuste alusel tehtud vaatlusuuringutest, et flupirtiini sisaldavate ravimite jaoks heaks kiidetud kasutustingimusi, eelkõige eespool nimetatud piiranguid ja riskivähendusmeetmeid rakendatakse vähe. Peale selle teatati andmebaasis EudraVigilance (EV) endiselt maksa ravimkahjustuse juhtumitest (sh rasketest), mille korral kahtlustati seost flupirtiiniga või viidati koostoimele flupirtiiniga.

Arvestades hiljutisi uuringuandmeid ning asjaolu, et maksakahjustuse juhtumitest teatatakse jätkuvalt, leidis Saksamaa riiklik pädev asutus (BfArM), et maksakahjustuse riski mõju nende ravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning seotud riskivähendusmeetmete adekvaatsus tuleb läbi vaadata.

BfArM algatas 19. oktoobril 2017 ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata nimetatud küsimuste mõju flupirtiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning soovitada, kas asjakohased müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 8. veebruaril 2018 vastu soovitusel, mida inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k kohaselt.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Flupirtiin avab selektiivselt närvrakumembraani kaaliumikanaleid (SNEPCO), avades valgu Kv7 kaaliumikanalid, tekitades N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) retseptorite funktsionaalse antagonismi. Lisaks on kirjeldatud gamma-aminovõihappe A-retseptoreid stimuleerivat toimet.

Et flupirtiiniga seoses teatati üha rohkematest maksatoksilisuse reaktsioonidest, algatati 2013. aastal liidu kiirmenetlus direktiivi 2001/83/EÜ (EMA/H/A-107i/1363) artikli 107i alusel. Kõigi kättesaadavate andmete läbivaatamise alusel järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et flupirtiin on seotud suurenenud maksatoksilisuse riskiga. Sel ajal oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et kasulikkuse ja riski suhe jääb positiivseks ägeda valu ravis, kui ravi muude analgeetikumidega (nt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, nõrgad opioidid) on vastunäidustatud ja kui võetakse teatud riskivähendusmeetmeid. Need olid näiteks ravi kestuse piiramine kuni kahe nädalani, vastunäidustus maksahaigusega patsientidele või kasutamisele samaaegselt koos teiste ravimitega, mis teadaolevalt võivad põhjustada maksa ravimkahjustust, ning iganädalane maksafunktsiooni kontrollimine. Nendest meetmetest teatati kirja teel asjaomastele tervishoiutöötajatele ja kasutusele võeti teabematerjalid, et teatada sellest riskist ja seotud riskivähendusmeetmetest ravimi määrajaid ja patsiente. Müügiloo hoidjatele tehti kohustuseks teha ravimikasutusuuring, et kirjeldada ravimi määramise tava, ja müügiloo saamise järgne ohutusuuring (PASS), et hinnata riskivähendusmeetmete efektiivsust.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas artikli 107i kohase eelmise menetluse raames läbi vaadatud andmete taustal kõiki kättesaadavaid uusi ohutus- ja efektiivsusandmeid, sealhulgas müügiloo hoidjate esitatud teavet maksakahjustuse juhtumite kohta, eespool nimetatud vaatlusuuringute (ravimikasutusuuring ja PASS) tulemusi, EudraVigilance'i andmeid ja teaduskirjanduse andmeid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et uued uuringuandmed tõendavad flupirtiini efektiivsust ägeda (nõrke, mõõduka ja tugeva) valu ravis, kinnitades varasemate

kliiniliste uuringute tulemusi. Samuti märgiti, et ei leitud ravisuuniseid, kus oleks soovitatud flupirtiini kasutamist mis tahes valu vaigistamise näidustusel.

Spontaansete kõrvaltoimete andmed ja kirjandusandmed kinnitavad, et flupirtiini sisaldavate ravimite kasutamisega kaasneb ettenägematu ja potentsiaalselt eluohtliku maksakahjustuse risk. Alates eelmisest läbivaatamismenetlusest on teatatud maksa ravimkahjustuse juhtumitest, sealhulgas ägeda maksapuudulikkuse, maksasiirdamist nõudnud ja surmaga lõppenud juhtumitest. Rasketest juhtumitest on teatatud ka pärast asjaomaste riskivähendusmeetmete võtmist. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et uued ohutusandmed kinnitasid teadaolevat ettenägematu ja potentsiaalselt eluohtliku maksakahjustuse riski.

Vaatamata andmete piiratusele nähtus kõigist kuuest vaatlusuuringust, et maksatoksilisuse riski vähendamiseks nõutavaid meetmeid rakendatakse väga vähe. Peale selle selgus maksa ja sapiteede toksilisuse juhtumite individuaalsetest teadetest, et sageli ohutuspiiranguid eirati.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et ehkki flupirtiini sisaldavate ravimite kasutamine on vähenenud, ei ole võetud meetmetega suudetud piisavalt vähendada maksatoksilisuse riski.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas, kas maksatoksilisuse riski aitaksid piisavalt vähendada täiendavad riskivähendusmeetmed. Need on näiteks täiendavad teabematerjalid varasemate meetmete kohta, väiksem pakendisuurus ja uue hoiatuse lisamine geneetiliste riskitegurite kohta. Samas arvestades varasemate meetmete ebatõhusust, maksatoksilisuse riski prognoosimiseks piisavalt tundlike riskitegurite puudumist ja kliinilisi tingimusi, milles neid ravimeid kasutatakse, ei õnnestunud ravimiohutuse riskihindamise komiteel tuvastada täiendavaid meetmeid, mis aitaks efektiivselt vähendada flupirtiini sisaldavate ravimitega seostatavat maksatoksilisuse riski. Kuivõrd maksatoksilisuse riski ei ole võimalik piisavalt vähendada, järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et see risk on suurem kui flupirtiini kasulikkus ägeda valu ravis, kui muude analgeetikumide ravi on vastunäidustatud. Ravimiohutuse riskihindamise komitee ei suutnud tuvastada ka tingimusi, mille täitmine tõendaks nende ravimite positiivset kasulikkuse ja riski suhet praegusel näidustusel. Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee flupirtiini sisaldavate ravimite müügiload tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitude alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust, mis käsitles flupirtiini sisaldavate ravimite (vt I lisa) ravimiohutuse järelevalve andmeid.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas eelmise menetluse (EMA/H/A-107i/1363) raames kontrollitud andmete taustal ja flupirtiini sisaldavate ravimitega seostatava maksatoksilisuse riski küsimuses läbi kõik uued ohutus- ja efektiivsusandmed, sealhulgas müügiloa hoidjate esitatud teabe maksakahjustuse juhtumite kohta, vaatlusuuringute tulemused, EudraVigilance'i andmed ja teaduskirjanduse andmed.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamisel, et puudub uus oluline teave, mis tõendaks flupirtiini efektiivsust akuutse (nõrgete) valu (nõrk, mõõdukas ja tugev valu) ravis.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et ohutusandmete põhjal on flupirtiini sisaldavate ravimite kasutamine seotud ettenägematu ja potentsiaalselt eluohtliku maksakahjustuse riskiga.
- Arvestades uusi teateid maksakahjustuse juhtumitest ning vaatlusuuringute tulemusi, mille kohaselt järgitakse 2013. aastal maksatoksilisuse riski vähendamiseks soovitatud meetmeid

väga vähe, järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et need meetmed ei ole maksatoksilisuse riski adekvaatselt vähendanud.

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas täiendavaid riskivähendusmeetmeid ning järeldas, et puuduvad teostatavad meetmed, mis aitaksid maksatoksilisuse riski piisavalt vähendada, ning et seetõttu on see risk suurem kui flupirtiini kasulikkus ägeda valu ravis, kui muude analgeetikumide ravi on vastunäidustatud.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee ei suutnud samuti tuvastada tingimusi, mille täitmine tõendaks flupirtiini sisaldavate ravimite positiivset kasulikkuse ja riski suhet praegusel näidustusel.

Komitee on seega arvamusel, et flupirtiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole enam positiivne.

Seetõttu soovitab komitee flupirtiini sisaldavate ravimite müügiload direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 alusel tühistada.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoht

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

Üldkokkuvõte

Sellest tulenevalt on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et flupirtiini sisaldavad ravimid on kahjulikud ning nende kasulikkuse ja riski suhe ei ole positiivne.

Seetõttu soovitab inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm flupirtiini sisaldavate ravimite müügiload direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 alusel tühistada.