

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset

Tieteelliset johtopäätökset

Vuonna 2013 direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan (EMA/H/A-107i/1363) mukaisen kiireellisen unionin menettelyn tuloksena flupirtiniin sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupia muutettiin rajoitusten ja riskienminimointitoimien antamiseksi maksavaurioriskin perusteella. Vuonna 2017 tämän kiireellisen unionin menettelyn tuloksena määrätty havaintotutkimukset osoittivat, että flupirtiniin sisältävien lääkevalmisteiden hyväksytyjä käyttöehtoja ja etenkin edellä mainittuja rajoituksia ja riskienminimointitoimia, noudatetaan huonosti. Lisäksi EudraVigilance (EV) -järjestelmään on edelleen ilmoitettu lääkkeen aiheuttamia maksavauriotapauksia, myös vakavia tapauksia, joissa on epäilty flupirtiniin sisältäviä lääkevalmisteita tai valmisteiden yhteisvaikutuksia.

Äskettäisten tutkimustulosten ja edelleen ilmoitettujen maksavauriotapausten perusteella Saksan kansallinen toimivaltainen viranomainen (BfArM) katsoi, että maksavaurioriskin vaikutus näiden lääkevalmisteiden riski-hyötysuhteeseen ja niihin liittyvien riskienminimointitoimien riittävyys on arvioitava.

BfArM aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn 19. lokakuuta 2017 ja pyysi PRAC:tä arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta flupirtiniin sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

PRAC antoi 8. helmikuuta 2018 suosituksen, jonka CMDh käsitteli direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Flupirtiniin on selektiivinen hermosolujen kaliumkanavan avaaja, joka vaikuttaa avaamalla Kv7-kaliumkanavia, mikä johtaa toiminnalliseen N-metyyli-D-aspartaattireseptorin antagonismiin. Lisäksi on kuvattu gamma-aminovoihapon A-reseptoreihin kohdistuva helpottava vaikutus.

Vuonna 2013 aloitettiin kiireellinen unionin menettely direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan (EMA/H/A-107i/1363) nojalla flupirtiniin liittyvien hepatotoksisten reaktioiden ilmoitusten lisääntymisen myötä. Kaikkien sillä hetkellä saatavilla olevien tietojen arvioinnin perusteella PRAC katsoi, että flupirtiniin liittyy suurentunut hepatotoksisuuden riski. Sillä hetkellä PRAC katsoi, että riski-hyötysuhde pysyisi suotuisana akuutin kivun hoidossa, kun muiden kipulääkkeiden (esim. ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden, mietojen opioidien) käyttö on vasta-aiheista edellyttäen, että riskienminimointitoimet toteutetaan. Näitä toimia olivat hoidon rajoittaminen kahteen viikkoon, vasta-aiheinen käyttö potilaille, joilla on jokin maksasairaus tai jotka käyttävät samanaikaisesti muita lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan lääkkeitä johtuvia maksavaurioita, sekä maksan toiminnan viikoittainen seuranta. Näistä toimista tiedotettiin asianmukaisille terveydenhuollon ammattilaisille kirjeellä, ja laaditussa koulutusmateriaalissa lääkkeitä määrääjille ja potilaille ilmoitettiin riskistä ja toimista sen minimoimiseksi. Myyntiluvan haltijoita pyydettiin tekemään lääkkeitä käyttötutkimus (DUS) lääkevalmisteiden määräyskäytäntöjen luonnehtimiseksi ja myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus (PASS) riskienminimoimistoimien tehokkuuden arvioimiseksi.

PRAC otti huomioon kaikki äskettäin saataville tulleet turvallisuus- ja tehotiedot, mukaan lukien myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot maksavauriotapauksista, edellä mainittujen havaintotutkimusten (DUS ja PASS) tulokset, EudraVigilance-järjestelmässä saatavilla olevat tiedot ja tieteellisen kirjallisuuden aiemmassa 107 i artiklan mukaisessa menettelyssä arvioitujen tietojen nojalla.

PRAC katsoo, että äskettäin saataville tulleiden tutkimusten tulokset tukevat flupirtiniin tehoa akuutin (nosiseptiivisen) kivun (lievän, keskivaikean tai vaikean) hoidossa, kuten on aiemmin osoitettu

kliinisissä tutkimuksissa. Mitään sellaisia hoitosuosituksia ei havaittu, joissa flupirtiniä olisi suositeltu jonkin kivun hoitoon.

Spontaaneista ilmoituksista ja kirjallisuudesta saadut tiedot vahvistavat ennakoimattoman ja mahdollisesti kuolemaan johtavan maksavaurion riskin, joka liittyy flupirtiniä sisältävien lääkevalmisteiden käyttöön. Lääkeaineen aiheuttamista maksavaurioista, mukaan lukien akuutti maksan vajaatoiminta, maksansiirtoa edellyttävät tapaukset ja kuolemantapaukset, on saatu ilmoituksia edellisen arvioinnin jälkeen. Ilmoituksia vakavista tapauksista on saatu myös lääkkeeseen liittyvien riskienminimointitoimien käyttöönoton jälkeen. PRAC katsoi, että äskettäin saataville tulleet turvallisuustiedot vahvistavat ennakoimattoman ja mahdollisesti kuolemaan johtavan maksavaurion tunnetun riskin.

Puutteistaan huolimatta kuusi havaintotutkimusta osoitti yhtenevästi merkittävän puutteen hepatotoksisuuden riskin minimoimiseen tarvittavien toimien noudattamisessa. Lisäksi yksittäiset hepatobiliaarista toksisuutta koskevat tapausraportit osoittavat, että huomattavassa osassa tapauksista turvallisuusrajoituksia ei ollut noudatettu.

PRAC katsoi, että vaikka flupirtiniä sisältävien valmisteiden käyttö on vähentynyt, toteutetut toimet ovat olleet tehottomia hepatotoksisuuden riskin vähentämiseksi hyväksytylle tasolle.

PRAC pohti, vähentäisivätkö ylimääräiset riskienminimointitoimet hepatotoksisuuden riskiä riittävästi. Tällaisia toimia olisivat aineistot, joissa tiedotetaan aiemmista toimista, pakkauskoon pienentäminen ja uuden geneettisiä riskitekijöitä koskevan varoituksen lisääminen. Otettuaan kuitenkin huomioon aiempien toimien epäonnistumisen, hepatotoksisuuden riskin ennustamiseen tarpeeksi herkkien riskitekijöiden puuttumisen sekä klinisen ympäristön, jossa näitä lääkevalmisteita käytetään, PRAC ei kyennyt määrittämään lisätoimia, jotka vähentäisivät tehokkaasti flupirtiniä sisältävien lääkevalmisteiden käyttöön liittyvää hepatotoksisuuden riskiä. Hepatotoksisuuden riskin riittävän vähentämisen ollessa mahdotonta PRAC siten katsoi, että tämä riski on suurempi kuin flupirtiinin käytöstä akuutin kivun hoidossa saatu hyöty, kun muiden kipulääkkeiden käyttö on vasta-aiheista. Lisäksi PRAC ei kyennyt määrittämään ehtoja, jotka täytyttyään osoittaisivat näiden valmisteiden suotuisan riski-hyötysuhteen missään nykyisessä käyttöaiheessa. Siten CHMP suosittelee, että flupirtiniä sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan kokonaan.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski flupirtiniä sisältäviä lääkevalmisteita (ks. liite I).
- PRAC arvioi kaikki äskettäin saataville tulleet tiedot turvallisuudesta ja tehosta, mukaan lukien myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot maksavauriotapauksista, havaintotutkimusten tulokset, EudraVigilance-järjestelmässä saatavilla olevat tiedot ja tieteellisen kirjallisuuden aiemmassa menettelyssä EMEA/H/A-107i/1363 arvioitujen tietojen nojalla ja flupirtiniä sisältäviin lääkevalmisteisiin liittyvän hepatotoksisuuden riskin suhteen.
- PRAC katsoi, että flupirtiinin osoitetusta tehosta akuutin (nosiseptiivisen) kivun (lievän, keskivaikean tai vaikean) hoidossa ei ole uutta merkittävää tietoa.
- PRAC katsoi turvallisuustietojen vahvistavan sitä, että flupirtiniä sisältävien lääkevalmisteiden käyttöön liittyy ennakoimattoman ja mahdollisesti kuolemaan johtavan maksavaurion riski.
- Otettuaan huomioon uudet maksavaurioilmoitukset sekä havaintotutkimusten tulokset, jotka osoittavat, että vuonna 2013 suositeltuja toimia hepatotoksisuuden riskin pienentämiseksi on

noudatettu huonosti, PRAC katsoi, että nämä toimet eivät ole olleet riittävän tehokkaita hepatotoksisuuden riskin pienentämiseksi.

- PRAC pohti ylimääräisiä riskienminimointitoimia koskevia ehdotuksia ja katsoi, etteivät mitkään toteuttamiskelpoiset toimet varmistaisi hepatotoksisuuden riskin tehokasta pienentämistä hyväksytylle tasolle ja että tämä riski on siksi suurempi kuin flupirtiinin käytöstä akuutin kivun hoidossa saatu hyöty, kun muiden kipulääkkeiden käyttö on vasta-aiheista.
- PRAC ei voinut myöskään määrittää mitään ehtoa, jonka toteuttaminen tai täyttyminen osoittaisi flupirtiinia sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhteen olevan suotuisa missään nykyisessä käyttöaiheessa.

Näin ollen komitea katsoo, että flupirtiinia sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde ei ole enää suotuisa.

Näin ollen komitea suosittelee direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti, että flupirtiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan kokonaan.

CMDh:n kanta

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CMDh hyväksyy PRAC:n yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.

Johtopäätökset

Näin ollen CMDh katsoo, että flupirtiinia sisältävät lääkevalmisteet ovat haitallisia eikä niiden riski-hyötysuhde ole suotuisa.

Näin ollen CMDh suosittelee direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti, että flupirtiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan kokonaan.