

Prilog II.

Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Godine 2013., kao rezultat hitnog postupka Unije u skladu s člankom 107.i Direktive 2001/83/EZ (EMA/H/A-107i/1363), izmijenjena su odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže flupirtin kako bi se nametnula ograničenja i mjere za smanjivanje rizika koje se provode s obzirom na rizik od oštećenja jetre. Tijekom 2017. ishodi promatračkih ispitivanja zatraženih kao ishod ovog hitnog postupka Unije pokazali su nizak stupanj sukladnosti s odobrenim uvjetima primjene lijekova koji sadrže flupirtin te, konkretnije, s prethodno navedenim ograničenjima i mjerama za smanjivanje rizika. Nadalje, u sustavu EudraVigilance (EV) i dalje su se zaprimale prijave slučajeva oštećenja jetre uzrokovane uzimanjem lijekova, uključujući teške slučajeve, za koje su lijekovi koji sadrže flupirtin prijavljeni kao lijekovi za koje su sumnja da uzrokuju nuspojave ili su u interakciji s njima.

S obzirom na ishode nedavnih ispitivanja te budući da se i dalje prijavljuju slučajevi oštećenja jetre, njemačko nacionalno nadležno tijelo (BfArM) zaključilo je da valja preispitati učinak rizika od oštećenja jetre na omjer koristi i rizika tih lijekova i primjerenost povezanih mjera za smanjivanje rizika.

Dana 19. listopada 2017. BfArM je pokrenuo postupak upućivanja na temelju članka 31. Direktive 2001/83/EZ, koji je proizašao iz podataka o farmakovigilanciji, te je od PRAC-a zatražio procjenu učinka gore navedenih problema na omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže flupirtin i izdavanje preporuke o tome treba li odgovarajuća odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, privremeno oduzeti ili ukinuti.

PRAC je 8. veljače 2018. usvojio preporuku koju je zatim razmatrao CMDh u skladu s člankom 107.k Direktive 2001/83/EZ.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Flupirtin je „selektivan neuronski otvarač kalijevih kanala“ koji djeluje na način da otvara kalijeve kanale Kv7, zbog čega djeluje kao antagonist N-metil-D-aspartat receptora. Osim toga, opisan je učinak facilitatora za A receptore gama-aminomaslačne kiseline.

Godine 2013. pokrenut je hitan postupak u skladu s člankom 107.i Direktive 2001/83/EZ (EMA/H/A-107i/1363) s obzirom na povećanu stopu prijavljenih hepatotoksičnih reakcija u vezi s flupirtinom. Na temelju preispitivanja svih tada dostupnih podataka, PRAC je zaključio da je flupirtin povezan s povećanim rizikom od hepatotoksičnosti. PRAC je u to vrijeme smatrao da će omjer koristi i rizika ostati povoljan kod liječenja akutne boli u slučajevima kada je liječenje drugim analgeticima (npr. nesteroidnim protuupalnim lijekovima, slabim opioidima) kontraindicirano pod uvjetom da su provedene određene mjere za smanjivanje rizika. Te su mjere obuhvaćale ograničenje trajanja liječenja flupirtinom na dva tjedna, zabranu primjene lijeka u bolesnika s postojećom bolesti jetre ili uzimanje lijeka istovremeno s drugim lijekovima za koje se zna da uzrokuju oštećenje jetre te provjeru jetrene funkcije nakon svakog punog tjedna liječenja. Relevantni zdravstveni radnici obaviješteni su o tim mjerama putem dopisa i dostavljeni su im edukacijski materijali kako bi se liječnici propisivači i bolesnici informirali o riziku i potrebnim mjerama za smanjivanje rizika. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet morali su provesti ispitivanje potrošnje lijeka (DUS) kako bi se opisala praksa propisivanja te ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS) kako bi se ocijenila djelotvornost aktivnosti za smanjivanje rizika.

PRAC je razmotrio sve nove dostupne podatke o neškodljivosti i djelotvornosti, uključujući podatke o slučajevima oštećenja jetre koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet, rezultate prethodno navedenih promatračkih ispitivanja (DUS i PASS), podatke dostupne u sustavu EudraVigilance i znanstvenu literaturu u svjetlu podataka preispitanih u prethodnom postupku u skladu s člankom 107.i.

PRAC smatra da rezultati novih dostupnih ispitivanja potvrđuju djelotvornost flupirtina u liječenju akutne (nociceptivne) boli (blage, umjerene i snažne) prethodno dokazanu u kliničkim ispitivanjima. Primijećeno je da nije moguće utvrditi medicinske smjernice kojima se preporučuje primjena flupirtina za bilo kakvu indikaciju boli.

Podaci iz spontaniz izvješća i literature potvrđuju rizik od nepredvidivog oštećenja jetre koje može dovesti do smrtnog ishoda povezanog s primjenom lijekova koji sadrže flupirtin. Od prethodnog preispitivanja prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre izazvanih lijekom, uključujući slučajeve akutnog zatajenja jetre, slučajeve u kojima je bila potrebna transplantacija jetre i slučajeve smrtnog ishoda. Nakon provedbe potrebnih mjera za smanjivanje rizika također su prijavljeni teški slučajevi. PRAC je smatrao da novi dostupni podatci o neškodljivosti potvrđuju poznati rizik od nepredvidivog oštećenja jetre koje može imati smrtni ishod.

Unatoč njihovim ograničenjima, šest dosljedno provedenih promatračkih ispitivanja pokazalo je značajan manjak sukladnosti s mjerama potrebnim za smanjenje rizika od hepatotoksičnosti. Nadalje, pojedinačna izvješća o slučajevima hepatobilijarne toksičnosti pokazuju značajan broj slučajeva nesukladnosti sa sigurnosnim ograničenjima.

PRAC je zaključio da, iako se primjena lijekova koji sadrže flupirtin smanjila, provedene mjere nisu bile učinkovite u smanjivanju rizika od hepatotoksičnosti na prihvatljivu razinu.

PRAC je raspravljao o tome može li se daljnjim mjerama za smanjivanje rizika dovoljno smanjiti rizik od hepatotoksičnosti. Te su mjere obuhvaćale dodatne materijale s informacijama o prethodnim mjerama, smanjenje veličine pakiranja i uvođenje novog upozorenja o genetskim rizičnim čimbenicima. Međutim, s obzirom na neučinkovitost prethodnih mjera, nepostojanje čimbenika rizika dovoljno osjetljivih kako bi se predvidio rizik od hepatotoksičnosti, kliničkog okruženja u kojima se ti lijekovi primjenjuju, PRAC nije mogao utvrditi dodatne mjere kojima bi se zajamčilo učinkovito smanjivanje rizika od hepatotoksičnosti povezanog s primjenom lijekova koji sadrže flupirtin. Prema tome, s obzirom na nemogućnost dovoljnog smanjivanja rizika od hepatotoksičnosti, PRAC je zaključio da rizik nadmašuje koristi flupirtina u liječenju akutne boli u slučajevima kada je kontraindicirano liječenje drugim analgeticima. Nadalje, PRAC nije mogao utvrditi uvjete koji bi, kada bi bili ispunjeni, u budućnosti pokazali pozitivan omjer koristi i rizika za te lijekove u njihovoj trenutačnoj indikaciji. Zbog toga PRAC preporučuje ukidanje odobrenja za stavljanje na tržište lijekova koji sadrže flupirtin.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak proveden sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EZ na temelju podataka iz farmakovigilancije za lijekove koji sadrže flupirtin (vidjeti Prilog I.).
- PRAC je razmotrio sve nove dostupne podatke o neškodljivosti i djelotvornosti, uključujući podatke o slučajevima oštećenja jetre koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet, rezultate promatračkih ispitivanja, podatke dostupne u sustavu EudraVigilance i znanstvenu literaturu u svjetlu podataka preispitanih u prethodnom postupku EMEA/H/A-107i/1363 te u vezi s rizikom od hepatotoksičnosti povezanim s lijekovima koji sadrže flupirtin.
- PRAC je zaključio da ne postoje novi značajni podatci o dokazanoj djelotvornosti flupirtina u liječenju akutne (nociceptivne) boli (blage, umjerene i snažne).
- PRAC je zaključio da podatci o neškodljivosti potvrđuju da je primjena lijekova koji sadrže flupirtin povezana s rizikom nepredvidivog oštećenja jetre koje može imati smrtni ishod.
- S obzirom na nova izvješća o oštećenjima jetre, zajedno s rezultatima promatračkih ispitivanja, koji upućuju na vrlo nisku razinu sukladnosti s mjerama predloženima 2013. za smanjivanje

rizika od hepatotoksičnosti, PRAC je zaključio da te mjere nisu djelotvorne za primjereno smanjivanje rizika od hepatotoksičnosti.

- PRAC je raspravljao o dodatnim prijedlozima za smanjivanje rizika i zaključio da ne postoje izvedive mjere kojima bi se zajamčilo djelotvorno smanjivanje hepatotoksičnosti na prihvatljivu razinu te da stoga rizik nadmašuje koristi flupirtina u liječenju akutne boli kada je kontraindicirano liječenje drugim analgeticima.
- Nadalje, PRAC nije mogao utvrditi uvjet koji bi, kada bi bio ispunjen, pokazivao pozitivan omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže flupirtin u njihovoj trenutačnoj indikaciji.

Slijedom toga, Odbor smatra da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže flupirtin više nije povoljan.

Stoga, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, Odbor preporučuje ukidanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže flupirtin.

Stajalište CMDh-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

Opći zaključak

Prema tome, CMDh smatra da su lijekovi koji sadrže flupirtin štetni i da omjer koristi i rizika nije povoljan.

Stoga, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, CMDh preporučuje ukidanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže flupirtin.