

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

2013-ban egy, a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerinti uniós sürgősségi eljárás (EMA/H/A-107i/1363) eredményeként módosították a flupirtintartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeit, így azok immár korlátozásokat és kockázatminimalizáló intézkedéseket írnak elő a májsérülés kockázatára való tekintettel. 2017-ben az említett uniós sürgősségi eljárás nyomán kötelező jelleggel elvégzett obszervációs vizsgálatok eredményei a flupirtintartalmú gyógyszerek engedélyezett használati feltételeinek, azon belül is a fent említett korlátozásoknak és kockázatminimalizáló intézkedéseknek való megfelelés alacsony fokára világítottak rá. Ezenkívül az EudraVigilance (EV) adatbázisba továbbra is érkeznek be a gyógyszer okozta májsérülés (DILI) eseteiről – köztük súlyos esetekről – szóló jelentések, amelyekben flupirtintartalmú gyógyszereket jelölnek meg az esetet feltehetően kiváltó vagy annak kialakulásában közrejátszó termékeként.

Tekintettel a közelmúltban elvégzett vizsgálatok eredményeire, valamint mivel továbbra is érkeznek jelentések a májsérülés eseteiről, a németországi illetékes hatóság (BfArM) úgy ítélte meg, hogy felül kell vizsgálni a májsérülés kockázata által az e gyógyszerek előny-kockázat profiljára gyakorolt hatást, továbbá a vonatkozó kockázatminimalizáló intézkedések megfelelőségét.

2017. október 19-én a BfArM ezért a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti, farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a flupirtint tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profiljára, továbbá fogalmazza meg ajánlását azzal kapcsolatban, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

2018. február 8-án a PRAC ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CMDh megvizsgált a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

A flupirtin egy szelektív neuronális káliumcsatorna-megnyitó, amely a Kv7 káliumcsatorna megnyitásával funkcionális N-metil-D-aszpartát-receptor-antagonizmust vált ki. Emellett az A-típusú gamma-amino-vajsav-receptorokra gyakorolt segítő hatását is leírták.

2013-ban a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerinti uniós sürgősségi eljárást (EMA/H/A-107i/1363) kezdeményeztek a flupirtinnel összefüggő hepatotoxicitásról beszámoló egyre gyakoribb jelentések nyomán. Az akkor rendelkezésre álló összes adat felülvizsgálata alapján a PRAC azt állapította meg, hogy a flupirtin összefügg a hepatotoxicitás megnövekedett kockázatával. A PRAC akkor úgy ítélte meg, hogy az előny-kockázat profil továbbra is pozitív maradna az akut fájdalom olyan esetekben történő kezelése tekintetében, amelyekben a más analgetikumokkal (például nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel, gyenge ópiátokkal) történő kezelés ellenjavallt, feltéve, hogy végrehajtanak bizonyos kockázatminimalizáló intézkedéseket. Ezek közé tartozik a kezelés maximális időtartamának két hétre való korlátozása, ellenjavallat megfogalmazása a már fennálló májbetegségben szenvedő betegek, illetve olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás tekintetében, amelyekről ismert, hogy gyógyszer okozta májsérüléshez vezethetnek, továbbá a májfunkciók heti rendszerességgel történő monitorozása. Ezeket az intézkedéseket levélben közölték az érintett egészségügyi szakemberekkel, és oktatóanyagok készültek, amelyek a gyógyszereket rendelő orvosokat és a betegeket a kockázatról, valamint az annak minimalizálására szolgáló kapcsolódó intézkedésekről tájékoztatják. A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai számára előírták, hogy a gyógyszerfelírási gyakorlatok jellemzése érdekében gyógyszerhasználati esettanulmányt készítsenek, a kockázatminimalizáló tevékenységek eredményességének értékelése érdekében pedig engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálatot végezzenek.

A PRAC a 107i. cikk szerinti előző eljárás keretében felülvizsgált adatok összefüggésében figyelembe vette az összes újonnan elérhetővé vált biztonsági és hatásossági adatot, beleértve a

forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által a májsérülés eseteiről szolgáltatott információkat, a fent említett obszervációs vizsgálatok (gyógyszerhasználati esettanulmányok és engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálatok) eredményeit, az EudraVigilance adatbázisban elérhető adatokat és a tudományos szakirodalmat.

A PRAC véleménye szerint az újonnan elérhetővé vált vizsgálati eredmények alátámasztják a flupirtinnak az (enyhe, mérsékelt és súlyos) akut (nociceptív) fájdalom kezelése tekintetében fennálló, klinikai vizsgálatok útján előzőleg igazolt hatásosságát. Megjegyezték, hogy nem tudtak olyan orvosi iránymutatást azonosítani, amely a flupirtin alkalmazását javasolná bármilyen, fájdalommal kapcsolatos javallat tekintetében.

A spontán beérkezett jelentésekben és a szakirodalomban szereplő adatok megerősítik a kiszámíthatatlan és adott esetben halálos májsérülésnek a flupirtint tartalmazó gyógyszerek alkalmazásával összefüggő kockázatát. Az előző felülvizsgálat óta bejelentések érkeztek a gyógyszer okozta májsérülés (DILI) eseteiről, köztük akut májelégtelenségről, májátültetést szükségessé tevő, valamint halálos kimenetelű esetekről. A kapcsolódó kockázatminimalizáló intézkedések végrehajtását követően is történtek bejelentések súlyos esetekről. A PRAC úgy ítélte meg, hogy az újonnan elérhetővé vált biztonsági adatok megerősítik a kiszámíthatatlan és adott esetben halálos májelégtelenség ismert kockázatát.

A hat elvégzett obszervációs vizsgálat – azok korlátai ellenére – következetesen a hepatotoxicitás kockázatának minimalizálásához szükséges intézkedéseknek való megfelelés súlyos hiányát tárta fel. Ezenkívül a hepatobiliáris toxicitás egyedi eseteiről beszámoló jelentések jelentős hányada olyan esetekhez kapcsolódik, amelyekben nem tartották be a biztonsági korlátozásokat.

A PRAC megállapította, hogy bár csökkent a flupirtint tartalmazó készítmények használata, a végrehajtott intézkedések nem bizonyultak eredményesnek a hepatotoxicitás kockázatának elfogadható szintre történő csökkentése tekintetében.

A PRAC megvitatta, hogy további kockázatminimalizáló intézkedésekkel megfelelően minimalizálni lehetne-e a hepatotoxicitás kockázatát. A mérlegelt intézkedések közé tartozott a korábbi intézkedésekről tájékoztatást nyújtó további anyagok kiadása, a kiszerelés méretének csökkentése, valamint új, a genetikai kockázati tényezőkre vonatkozó figyelmeztetés bevezetése. Tekintettel azonban a korábbi intézkedések eredménytelenségére, a hepatotoxicitás kockázatának előre jelzéséhez kellőképpen érzékeny kockázati tényezők hiányára, valamint a szóban forgó gyógyszerek alkalmazásának klinikai körülményeire, a PRAC nem tudott olyan további intézkedéseket azonosítani, amelyek eredményesen minimalizálnák a hepatotoxicitás flupirtintartalmú gyógyszerek alkalmazásával összefüggő kockázat. Ezért – tekintettel a hepatotoxicitás kockázata megfelelő minimalizálásának lehetetlenségére – a PRAC megállapította, hogy ez a kockázat meghaladja a flupirtin által az akut fájdalom kezelése terén nyújtott előnyt azokban az esetekben, amelyekben a más analgetikumokkal történő kezelés ellenjavallt. A PRAC ezenkívül nem tudott olyan feltételeket meghatározni, amelyek jövőbeli teljesítése pozitív előny-kockázat profilt mutatna a jelenlegi javallatok esetén. A PRAC ezért a flupirtint tartalmazó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek visszavonását javasolja.

A PRAC ajánlásának indoklása

mivel:

- A PRAC megvizsgálta a flupirtintartalmú készítményekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított, farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást (lásd az I. mellékletet).
- A PRAC – az EMEA/H/A-107i/1363 számú előző eljárás keretében felülvizsgált adatok összefüggésében, valamint a hepatotoxicitás flupirtintartalmú gyógyszerekkel összefüggő kockázata vonatkozásában – megvizsgálta az összes újonnan elérhetővé vált biztonsági és

hatásossági adatot, beleértve a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által a májsérülés eseteiről szolgáltatott információkat, az obszervációs vizsgálatok eredményeit, az EudraVigilance adatbázisban elérhető adatokat és a tudományos szakirodalmat.

- A PRAC úgy ítélte meg, hogy nincsenek jelentős új információk a flupirtinnak az (enyhe, mérsékelt és súlyos) akut (nociceptív) fájdalom kezelése tekintetében igazolt hatásosságára vonatkozóan.
- A PRAC megállapította, hogy a biztonsági adatok megerősítik a flupirtintartalmú gyógyszerek alkalmazása és a kiszámíthatatlan, adott esetben halálos májsérülés kockázata közötti összefüggést.
- Figyelembe véve a májkárosodásról érkezett új jelentéseket, továbbá az obszervációs vizsgálatok eredményeit – amelyek a 2013-ban a hepatotoxicitás kockázatának minimalizálása érdekében javasolt intézkedések igen alacsony fokú betartására mutatnak rá –, a PRAC megállapította, hogy ezek az intézkedések nem bizonyultak eredményesnek a hepatotoxicitás kockázatának megfelelő minimalizálása tekintetében.
- A PRAC megvitatta a kockázat minimalizálására vonatkozó további javaslatokat, és arra a következtetésre jutott, hogy nincsenek olyan megvalósítható intézkedések, amelyekkel eredményesen lehetne elfogadható minimális szintre csökkenteni a hepatotoxicitás kockázatát, ezért ez a kockázat meghaladja a flupirtin által az akut fájdalom kezelése terén nyújtott előnyt azokban az esetekben, amelyekben a más analgetikumokkal történő kezelés ellenjavallt.
- A PRAC nem tudott továbbá olyan lehetséges feltételt azonosítani, amelynek teljesítése pozitív előny-kockázat profilt mutatna a flupirtintartalmú gyógyszerek vonatkozásában bármely jelenlegi javallat esetén.

A bizottság következőképpen megállapította, hogy a flupirtintartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja a továbbiakban nem kedvező.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikke alapján a bizottság a flupirtintartalmú gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeinek visszavonását javasolja.

CMDh-álláspont

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

Átfogó következtetés

A CMDh következőképpen úgy ítéli meg, hogy a flupirtintartalmú gyógyszerek károsak, és azok előny-kockázat profilja nem kedvező.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikke alapján a CMDh a flupirtintartalmú gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeinek visszavonását javasolja.