

II priedas

Mokslinės išvados

Mokslinės išvados

2013 m. skubiai pradėjus vykdyti ES Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje (EMA/H/A-107i/1363) numatytą procedūrą, vaistų, kurių sudėtyje yra flupirtino, registracijos pažymėjimams buvo taikomi įvairūs apribojimai ir rizikos mažinimo priemonės, kurios buvo įgyvendinamos atsižvelgiant į kepenų pažeidimo riziką. 2017 m. pagal šią skubią Europos Sąjungos procedūrą atliktų apžvalginių tyrimų rezultatai parodė, kad menkai laikomasi patvirtintų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje flupirtino, vartojimo sąlygų, t. y. anksčiau minėtų apribojimų ir rizikos mažinimo priemonių. Be to, duomenų bazėje „EudraVigilance“ ir toliau buvo gaunama pranešimų apie vaistų sukeltus kepenų pažeidimus (angl. *drug induced liver injury*, DILI), įskaitant sunkius, kai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra flupirtino, arba jų sąveika su kitais preparatais galėjo būti pažeidimų priežastis.

Atsižvelgdama į pastarųjų tyrimų duomenis ir į tai, kad vis dar gaunama pranešimų apie kepenų pažeidimo atvejus, Vokietijos kompetentinga nacionalinė institucija (BfArM) laikėsi nuomonės, jog būtina peržiūrėti šių vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykį, taip pat jų keliamos rizikos mažinimo priemonių adekvatumą.

2017 m. spalio 19 d. Federalinis vaistų ir medicinos prietaisų institutas (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*, BfArM), atsižvelgdamas į farmakologinio budrumo duomenis, pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) įvertinti pirmiau minėtų nerimą keliančių klausimų poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino, naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų panaikinti atitinkamų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo, keisti jų sąlygų ar reikėtų palikti juos galioti.

2018 m. vasario 8 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią vėliau, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, apsvarstė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)).

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Flupirtinas veikia kaip selektyvusis neuronų kalio kanalų atidaryklis: atidarydamas Kv7 kalio kanalus, jis sukelia funkcinį N-metil-D-aspartato receptorių antagonizmą. Be to, nustatytas gama-aminobutirinės rūgšties A receptorių atpalaiduojantis poveikis.

2013 m. inicijuota ES Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje (EMA/H/A-107i/1363) numatyta skubi Sąjungos procedūra, nes padaugėjo pranešimų apie su flupirtino vartojimu susijusias hepatotoksiškumo reakcijas. Peržiūrėjęs visus tuo metu turimus duomenis, PRAC padarė išvadą, kad flupirtinas yra tiesiogiai susijęs su padidėjusio hepatotoksiškumo rizika. Tuo metu PRAC laikėsi nuomonės, kad malšinant ūmų skausmą, kai kiti analgetikai (pvz., nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) ar silpni opioidai) kontraindikuotini, šio vaisto naudos ir rizikos santykis liktų teigiamas, jeigu būtų laikomasi rizikos mažinimo priemonių. Taikytos tokios priemonės: gydymo trukmė apribota ne ilgesniam kaip dviejų savaitių laikotarpiui, nustatyta kontraindikacija pacientams, jau sergantiems kepenų liga arba kartu vartojantiems kitus vaistinius preparatus, galinčius pažeisti kepenis), ir kartą per savaitę atliekamas paciento kepenų veiklos tikrinimas. Apie šias priemones raštu pranešta atitinkamiems sveikatos priežiūros specialistams, o vaistą skiriantiems specialistams ir pacientams skirtoje mokomojoje medžiagoje buvo pateikiama informacija apie riziką ir apie atitinkamas jos mažinimo priemones. Registruotojams teko atlikti vaisto vartojimo tyrimą (angl. *drug utilisation study* (DUS), kad būtų galima apibūdinti vaisto skyrimo praktiką, ir poregistracinio saugumo tyrimą (angl. *post-authorisation safety study*, PASS) rizikos mažinimo priemonių veiksmingumui įvertinti.

PRAC, atsižvelgdamas į duomenis, kurių peržiūra atlikta vykdant ankstesnę 107i straipsnyje nustatytą procedūrą, apsvarstė naujai gautus saugumo bei veiksmingumo duomenis, įskaitant registruotojų

pateiktą informaciją apie kepenų pažeidimo atvejus, anksčiau minėtų apžvalginių tyrimų (DUS ir PASS) rezultatus, „EudraVigilance“ sukauptus duomenis ir mokslinę literatūrą.

PRAC nuomone, naujų tyrimų rezultatai patvirtina jau anksčiau klinikiniais tyrimais įrodytą flupirtino veiksmingumą malšinant ūmų (nocicepcinį) lengvą, vidutinį ir didelį skausmą. Pažymėta, kad nėra jokių medicinos gairių, kuriose būtų rekomenduojama vartoti flupirtiną, esant kokioms nors skausmo indikacijoms.

Spontaninių ataskaitų duomenimis ir literatūroje patvirtinamas nenusipėjamas ir galimai mirtinas kepenų pažeidimas, sietinas su vaistų, kurių sudėtyje yra flupirtino, vartojimu. Po paskutinės peržiūros jau buvo gauta pranešimų apie vaistų sukeltų kepenų pažeidimų (DILI) atvejus, įskaitant ūminio kepenų nepakankamumo, kepenų persodinimo ir net mirtinus atvejus. Net ir taikant riziką mažinančias priemones pasitaikė sunkaus kepenų pažeidimo atvejų. PRAC atsižvelgė į tai, kad naujai gauti saugumo duomenys tik patvirtino jau žinomą nenusipėjamo ir galimai mirtino kepenų pažeidimo riziką.

Nepaisant hepatotoksiškumo rizikos mažinimo priemonėmis nustatytų apribojimų, nuosekliai atliktais šešiais apžvalginiais tyrimais nuosekliai įrodyta, kad iš esmės jų nebuvo laikomasi. Be to, iš su atskirais atvejais susijusių pranešimų apie toksiškumą kepenų, tulžies pūslės ir latakų sistemai akivaizdu, kad saugumo apribojimų buvo nesilaikoma daug dažniau.

PRAC priėjo prie išvados, kad nors ir sumažėjo vaistų, kurių sudėtyje yra flupirtino vartojimas, taikytos priemonės sumažinti hepatotoksiškumo riziką iki priimtino lygio buvo neveiksmingos.

PRAC mėgino išsiaiškinti, ar papildomos rizikos mažinimo priemonės pakankamai sumažintų hepatotoksiškumo riziką. Buvo aptarta papildoma medžiaga, skirta informuoti apie ankstesnes priemones, galimybė sumažinti pakuotes ir įtraukti naują įspėjimą apie genetinius rizikos veiksnius. Tačiau, atsižvelgiant į neveiksmingas ankstesnes priemones, rizikos veiksnių nebuvimą, pagal kuriuos būtų įmanoma nuspėti hepatotoksiškumo riziką, klinikinę aplinką, kurioje naudojami šie vaistiniai preparatai, PRAC nepavyko nustatyti papildomų priemonių, kurios veiksmingai užtikrintų vaistų, kurių sudėtyje yra flupirtino, sukeltos hepatotoksiškumo rizikos sumažinimą. Todėl, turėdamas omenyje, kad neįmanoma sumažinti hepatotoksiškumo rizikos, PRAC padarė išvadą, jog flupirtino keliami rizika yra didesnė už jo teikiamą naudą, kai gydymas kitais analgetikais yra kontraindikuotinas. Be to, PRAC negalėjo nustatyti nė vienos sąlygos, kurią įgyvendinus ateityje, vartojamų vaistinių preparatų naudą ir rizikos santykis būtų teigiamas pagal šiuo metu patvirtintas indikacijas. Todėl PRAC rekomendavo panaikinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino, registracijos pažymėjimų galiojimą.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi:

- PRAC apsvarstė dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtą Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino (žr. I priedą).
- Atsižvelgdamas į pagal anksčiau taikytą EMEA/H/A-107i/1363 procedūrą peržiūrėtus duomenis ir į vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino, keliamą hepatotoksiškumo riziką, PRAC peržiūrėjo naujai gautus saugumo bei veiksmingumo duomenis, įskaitant registruotojų pateiktą informaciją apie kepenų pažeidimo atvejus, apžvalginių tyrimų rezultatus, „EudraVigilance“ sukauptus duomenis ir mokslinę literatūrą.
- PRAC atsižvelgė tai, kad nėra jokios naujos reikšmingos informacijos apie įrodytą flupirtino veiksmingumą malšinant ūmų (nocicepcinį) lengvą, vidutinį ir didelį skausmą.
- PRAC padarė išvadą, jog saugumo duomenys tik patvirtino, kad vartojant vaistus, kurių sudėtyje yra flupirtino, kyla nenusipėjamo ir galimai mirtino kepenų pažeidimo rizika.

- Atsižvelgdamas į naujus pranešimus apie kepenų pažeidimus ir į apžvalginių tyrimų rezultatus, iš kurių galima spręsti, kad buvo menkai laikomasi 2013 m. rekomenduotų priemonių, skirtų sumažinti hepatotoksiškumo riziką, atitiktį, PRAC padarė išvadą, kad šios priemonės buvo neveiksmingos siekiant tinkamai sumažinti hepatotoksiškumo riziką.
- PRAC aptarė papildomus pasiūlymus, kaip sumažinti riziką, ir nusprendė, kad nėra jokių įmanomų priemonių, kurios nors iki priimtino lygio užtikrintų veiksmingą hepatotoksiškumo rizikos sumažinimą, todėl tokia flupirtino keliama rizika yra didesnė už teikiamą naudą, kai gydymas kitais analgetikais yra kontraindikuotinas.
- Be to, PRAC negalėjo nustatyti nė vienos sąlygos, kurią įgyvendinus pagal šiuo metu patvirtintas indikacijas vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino, naudos ir rizikos santykis būtų teigiamas.

Todėl komitetas laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino, naudos ir rizikos santykis nebėra teigiamas.

Todėl, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, Komitetas rekomenduoja panaikinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje flupirtino, registracijos pažymėjimų galiojimą.

CMD(h) sutarimas

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CMD(h) pritaria bendrosioms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta rekomendacija.

Bendroji išvada

Todėl CMD(h) nusprendžia, kad vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje flupirtino, yra žalingi, nes jų naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Todėl, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, CMD(h) rekomenduoja panaikinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje flupirtino, registracijos pažymėjimų galiojimą.