

II pielikums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Steidzamas ES procedūras rezultātā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK (EMA/H/A-107i/1363) 107.i pantu flupirtīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības (RA) 2013. gadā tika mainītas, lai ieviestu ierobežojumus un riska mazināšanas pasākumus attiecībā uz aknu bojājumu risku.

Novērojumpētījumu, kuru veikšana tika uzlikta par pienākumu sakarā ar šo steidzamo ES procedūru, rezultāti 2017. gadā apliecināja, ka nepietiekami ievēro flupirtīnu saturošo zāļu apstiprinātos lietošanas noteikumus un konkrētāk — iepriekš minētos ierobežojumus un riska mazināšanas pasākumus. Turklāt *EudraVigilance* (EV) datubāzē aizvien tika reģistrēti gadījumi par zāļu izraisītiem aknu bojājumiem (*DILI*), tostarp nopietni gadījumi, lietojot flupirtīnu saturošās zāles, par ko ziņots kā par aizdomīgām zālēm vai tādām, kas mijiedarbojas.

Ņemot vērā jaunāko pētījumu rezultātus un joprojām reģistrētos ziņojumus par aknu bojājumiem, Vācijas kompetentā iestāde (*BfArM*) uzskatīja, ka ir jāpārskata aknu bojājumu riska ietekme uz šo zāļu ieguvumu un riska attiecību un saistīto riska mazināšanas pasākumu piemērotība.

Tāpēc 2017. gada 19. oktobrī *BfArM* saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu uzsāka procedūru, kas izriet no farmakovigilances pasākumu rezultātā iegūto datu izvērtēšanas, un pieprasīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (*PRAC*) izvērtēt iepriekšminēto bažu ietekmi uz flupirtīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecību, un sniegt ieteikumu, vai attiecīgās reģistrācijas apliecības ir jā saglabā, jāmaina, vai to darbība jāaptur uz laiku vai pilnībā.

PRAC 2018. gada 8. februārī sniedza ieteikumu, ko *CMDh* izvērtēja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Flupirtīns ir selektīvs neironu kālija kanālu atvērējs, kas darbojas, atverot Kv7 kālija kanālus un izraisot N-metil-D-aspartāta receptoru antagonismu. Papildus ir aprakstīta veicinoša ietekme uz gamma-aminosviestskābes A receptoriem.

Steidzamu ES procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK (EMA/H/A-107i/1363) 107.i pantu uzsāka 2013. gadā, jo arvien vairāk tika saņemti ziņojumi par hepatotoksiskām reakcijām saistībā ar flupirtīnu. Ņemot vērā visu tajā brīdī pieejamo datu pārskatu, *PRAC* secināja, ka flupirtīns ir saistīts ar palielinātu hepatotoksicitātes risku. Tajā laikā *PRAC* uzskatīja, ka ieguvumu un riska attiecība joprojām ir labvēlīga akūtu sāpju ārstēšanai, kad terapija ar citiem sāpes remdinošiem līdzekļiem (piemēram, nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem, vājas iedarbības opioīdiem) ir kontrindicēta, ja tiek veikti vairāki riska mazināšanas pasākumi. Tajos ietvēra maksimālā terapijas ilguma ierobežojumu līdz divām nedēļām, kontrindikāciju pacientiem ar jau esošu aknu slimību vai gadījumos, kad līdztekus tiek lietotas citas zāles, par kurām ir zināms, ka tās izraisa aknu bojājumus, kā arī aknu darbības uzraudzību reizi mēnesī. Attiecīgo veselības aprūpes speciālistu vēstulē informēja par šiem pasākumiem, kā arī izstrādāja informatīvus materiālus zāļu parakstītāju un pacientu informēšanai par risku un tā mazināšanas pasākumiem. Reģistrācijas apliecību īpašniekiem pieprasīja veikt zāļu patēriņa pētījumu (*DUS*), lai raksturotu zāļu parakstīšanas praksi, un pēcreģistrācijas drošuma pētījumu (*PASS*) riska mazināšanas pasākumu efektivitātes novērtēšanai.

PRAC izskatīja visus jauniegūtos datus par drošumu un efektivitāti, tostarp informāciju, ko iesniedza reģistrācijas apliecību īpašnieki par aknu bojājumu gadījumiem, iepriekš minēto novērojumpētījumu (*DUS* un *PASS*) rezultātus, *EudraVigilance* datubāzē un zinātniskajā literatūrā pieejamos datus salīdzinājumā ar datiem, kas pārskatīti iepriekšējā 107.i panta procedūrā.

PRAC uzskata, ka nesen veikto pētījumu rezultāti pamato flupirtīna efektivitāti akūtu (nociceptīvu) sāpju (nelielu, vidēju vai nopietnu) mazināšanai, kas jau apliecināta iepriekš klīniskajos pētījumos. Tika

norādīts, ka nevar identificēt nevienu medicīnisku norādi ar ieteikumu lietot flupirtīnu visām sāpju indikācijām.

Dati no spontāniem ziņojumiem un literatūras apstiprina neparedzamo un iespējami letālo aknu bojājumu risku saistībā ar flupirtīnu saturošu zāļu lietošanu. Kopš iepriekšējās pārskatīšanas tika saņemta informācija par zāļu izraisītu aknu bojājumiem (*DILI*), tostarp akūtu aknu nepietiekamību, nepieciešamību veikt aknu transplantāciju un letāliem iznākumiem. Ir saņemta arī informācija par nopietniem gadījumiem pēc saistīto riska mazināšanas pasākumu ieviešanas. *PRAC* uzskatīja, ka ar jauniegūtajiem drošuma datiem ir apstiprināts zināmais neparedzamo un iespējami letālo aknu bojājumu risks.

Lai gan pētījumi bija ierobežoti, sešos veiktajos novērojumpētījumos konsekventi tika uzrādīta nepieciešamo hepatotoksicitātes riska mazināšanas pasākumu būtiska neievērošana. Turklāt individuālos gadījumu ziņojumos par hepatobiliāro toksicitāti tika uzrādīta ievērojama tādu gadījumu proporcija, kas neatbilst drošuma ierobežojumiem.

PRAC secināja, ka, lai gan ir samazinājies flupirtīnu saturošo zāļu lietojums, ieviestie pasākumi nav bijuši efektīvi hepatotoksicitātes riska mazināšanai līdz pieņemamam līmenim.

PRAC apsprieda, vai ar turpmāku riska mazināšanu varētu pietiekami samazināt hepatotoksicitātes risku. Te jāmin papildu materiāli ar informāciju par iepriekšējiem pasākumiem, iepakojuma lieluma samazināšana un jauna brīdinājuma ieviešana attiecībā uz ģenētiskā riska faktoriem. Tomēr, ņemot vērā iepriekšējo pasākumu neefektivitāti, riska faktoru nepietiekamu jutīgumu, lai varētu paredzēt hepatotoksicitātes risku, klīniskos apstākļus, kādos lieto šīs zāles, *PRAC* nevarēja noteikt turpmākos pasākumus, ar kādiem varētu garantēt efektīvu hepatotoksicitātes riska samazināšanu saistībā ar flupirtīnu saturošo zāļu lietojumu. Tāpēc, ņemot vērā nespēju pietiekami mazināt hepatotoksicitātes risku, *PRAC* secināja, ka risks pārsniedz flupirtīna ieguvumus akūtu sāpju ārstēšanā, kad ārstēšana ar citiem sāpju remdinošiem līdzekļiem ir kontrindicēta. Turklāt *PRAC* nevarēja arī noteikt nosacījumus, kuru izpildes gadījumā tiktu uzrādīta šo zāļu pozitīva ieguvumu un riska attiecība to pašreizējā indikācijā. Rezultātā *PRAC* iesaka atsaukt flupirtīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības.

***PRAC* ieteikuma pamatojums**

tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru, izmantojot farmakovigilances datus par flupirtīnu saturošām zālēm (sk. I pielikumu);
- *PRAC* pārskatīja visus jauniegūtos datus par drošumu un efektivitāti, tostarp informāciju, ko iesniedza reģistrācijas apliecību īpašnieki par aknu bojājumu gadījumiem, novērojumpētījumu rezultātus, *EudraVigilance* datubāzē un zinātniskajā literatūrā pieejamos datus salīdzinājumā ar datiem, kas pārskatīti iepriekšējā EMEA/H/A-107i/1363 procedūrā, un hepatotoksicitātes risku saistībā ar flupirtīnu saturošām zālēm;
- *PRAC* uzskatīja, ka nav pieejama jauna nozīmīga informācija, kas apliecinātu flupirtīna efektivitāti akūtu (nociceptīvu) sāpju (nelielu, vidēju vai nopietnu) mazināšanai;
- *PRAC* secināja, ka dati par drošumu apstiprina, ka flupirtīnu saturošo zāļu lietošana ir saistīta ar neparedzamu un iespējami letālu aknu bojājumu risku;
- ņemot vērā jaunus ziņojumus par aknu bojājumiem kopā ar rezultātiem no novērojumpētījumiem, kas uzrāda ļoti zemu atbilstību pasākumiem, kādus ieviesa 2013. gadā hepatotoksicitātes riska mazināšanai, *PRAC* secināja, ka šie pasākumi nav efektīvi atbilstoši hepatotoksicitātes riska mazināšanai;

- *PRAC* apsprieda turpmākos riska mazināšanas priekšlikumus un secināja, ka nav īstenojamu pasākumu hepatotoksicitātes riska efektīvai mazināšanai līdz pieņemamam līmenim un tādējādi šis risks pārsniedz flupirtīna ieguvumus akūtu sāpju ārstēšanā, kad ārstēšana ar citiem sāpes remdinošiem līdzekļiem ir kontrindicēta;
- turklāt *PRAC* nevarēja identificēt nevienu noteikumu, kura izpildes gadījumā varētu panākt pozitīvu flupirtīna saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecību to pašreizējā indikācijā.

Tādēļ Komiteja uzskata, ka flupirtīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība vairs nav labvēlīga.

Tāpēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu Komiteja iesaka atsaukt flupirtīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības.

***CMDh* vienošanās**

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CMDh* piekrīt *PRAC* vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Vispārējais secinājums

Rezultātā *CMDh* uzskata, ka flupirtīnu saturošās zāles ir kaitīgas un to ieguvumu un riska attiecība nav labvēlīga.

Tāpēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu *CMDh* iesaka atsaukt flupirtīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības.