

Anexa II

Concluzii științifice

Concluzii științifice

În 2013, în urma unei proceduri urgente a Uniunii în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE (EMEA/H/A-107i/1363), au fost modificate autorizațiile de punere pe piață (APP) pentru medicamentele care conțin flupirtină pentru a impune punerea în aplicare de restricții și măsuri de minimizare a riscului, ținând cont de riscul de afectare hepatică. În 2017, rezultatele studiilor observaționale impuse drept consecință a acestei proceduri urgente a Uniunii au indicat un grad redus de complianță la termenii autorizării în ceea ce privește utilizarea medicamentelor care conțin flupirtină și, mai precis, la restricțiile și măsurile de minimizare a riscului menționate anterior. În plus, în EudraVigilance (EV) s-au primit în continuare cazuri de afectare hepatică indusă de utilizarea de medicamente, inclusiv severă, medicamentele care conțin flupirtină fiind raportate ca produse suspectate sau care prezintă interacțiuni.

Având în vedere rezultatele studiilor recente și deoarece se raportează în continuare cazuri de afectare hepatică, autoritatea națională competentă din Germania (BfArM) a considerat că trebuie analizate impactul riscului de afectare hepatică asupra raportului beneficiu-risc al acestor medicamente și utilitatea măsurilor specifice de minimizare a riscului.

La 19 octombrie 2017, BfArM a declanșat așadar o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, pe baza datelor de farmacovigilență, și a solicitat ca PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin flupirtină și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate.

PRAC a adoptat o recomandare la 8 februarie 2018, aceasta fiind ulterior analizată de CMD(h), în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Flupirtina este un agent de deschidere selectivă a canalelor neuronale de potasiu mediată prin deschiderea canalelor de potasiu Kv7, care determină antagonizarea funcțională a receptorului N-metil-D-aspartat. Mai mult, s-a descris un efect de stimulare asupra receptorilor A pentru acid gama-aminobutiric.

În 2013, o procedură urgentă a Uniunii în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE (EMEA/H/A-107i/1363) a fost inițiată în urma creșterii incidenței raportărilor privind reacțiile de tip hepatotoxicitate în asociere cu utilizarea de flupirtină. Pe baza evaluării datelor disponibile în prezent, PRAC a conchis că flupirtina este asociată unui risc crescut de hepatotoxicitate. La momentul respectiv, PRAC a considerat că raportul beneficiu-risc va rămâne favorabil în tratamentul durerii acute în cazurile în care tratamentul cu alte analgezice (de exemplu, medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene, opioidele ușoare) este contraindicat, în condițiile în care se pun în aplicare o serie de măsuri de minimizare a riscului. Printre acestea s-au numărat limitarea duratei maxime a tratamentului la două săptămâni, stabilirea unei contraindicații pentru pacienții cu hepatopatie preexistentă sau tratați concomitent cu alte medicamente care provoacă afectare hepatică și monitorizarea săptămânală a funcției hepatice. Aceste măsuri au fost comunicate profesioniștilor din domeniul sănătății vizați prin intermediul unei scrisori, fiind puse în aplicare materiale educaționale pentru a informa prescriptorii și pacienții cu privire la risc și la măsurile asociate, cu rol de minimizare a acestuia. Deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață li s-a solicitat să deruleze un studiu privind utilizarea medicamentelor în vederea caracterizării obiceiurilor de prescriere și un studiu de siguranță post-autorizare (SSPA) în vederea evaluării eficacității activităților de minimizare a riscului.

PRAC a evaluat toate datele de siguranță și eficacitate care au devenit disponibile recent, inclusiv informații furnizate de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață cu privire la cazurile de afectare hepatică, rezultatele studiilor observaționale menționate anterior (studiu privind utilizarea

medicamentelor și SSPA), datele disponibile în EudraVigilance și literatura științifică, în contextul datelor analizate în cadrul procedurii anterioare derulate în temeiul articolului 107i.

În opinia PRAC, rezultatele studiilor raportate recent susțin eficacitatea tratamentului cu flupirtină în tratamentul durerii (nociceptive) acute (ușoară, moderată și severă), demonstrată anterior în trialurile clinice. S-a remarcat că nu s-au identificat ghiduri medicale care să recomande utilizarea flupirtinei în tratamentul oricărui tip de durere.

Datele provenite din raportări spontane și literatura de specialitate confirmă riscul de afectare hepatică imprevizibilă și potențial fatală asociată utilizării de medicamente care conțin flupirtină. S-au raportat, de la ultima evaluare, cazuri de afectare hepatică indusă de utilizarea de medicamente, inclusiv cazuri de insuficiență hepatică acută, cazuri care au necesitat un transplant hepatic și cazuri care s-au soldat cu deces. S-au primit, de asemenea, rapoarte privind cazuri severe după punerea în aplicare a măsurilor specifice de minimizare a riscului. PRAC a considerat că datele privind siguranța apărute recent au confirmat riscul cunoscut de afectare hepatică imprevizibilă și potențial fatală.

În pofida limitărilor, cele șase studii observaționale efectuate au demonstrat constant absența substanțială a complianței la măsurile necesare în vederea minimizării riscului de apariție a hepatotoxicității. În plus, raportările individuale de caz referitoare la toxicitatea hepatobiliară indică o proporție substanțială de cazuri de absență a complianței la restricțiile asociate siguranței.

PRAC a conchis că, deși utilizarea medicamentelor care conțin flupirtină s-a redus, măsurile puse în aplicare nu au fost eficiente în ceea ce privește minimizarea riscului de hepatotoxicitate la un nivel acceptabil.

PRAC a discutat dacă intensificarea acțiunilor de minimizare a riscului ar duce la obținerea unui nivel suficient de minimizare a riscului de hepatotoxicitate. Aceasta a inclus materiale suplimentare pentru a comunica cu privire la măsurile anterioare, reducerea mărimii ambalajului și introducerea unui nou avertisment cu privire la factorii genetici de risc. Cu toate acestea, având în vedere eșecul măsurilor anterioare, absența factorilor de risc cu un nivel suficient de sensibilitate pentru a prezice riscul de hepatotoxicitate, contextul clinic în care sunt utilizate aceste medicamente, PRAC nu a reușit să identifice măsuri suplimentare care să asigure o minimizare eficientă a riscului de hepatotoxicitate asociat utilizării de medicamente care conțin flupirtină. Prin urmare, având în vedere imposibilitatea minimizării suficiente a riscului de hepatotoxicitate, PRAC a conchis că acest risc depășește beneficiile flupirtinei în tratamentul durerii acute, în cazurile în care există contraindicații pentru utilizarea altor tratamente analgezice. În plus, PRAC nu a putut depista condiții care, dacă ar fi îndeplinite în viitor, ar demonstra un raport beneficiu-risc pozitiv pentru aceste medicamente în indicația actuală. În consecință, PRAC recomandă revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin flupirtină.

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, ca urmare a datelor privind farmacovigilența, pentru medicamentele care conțin flupirtină (vezi Anexa I).
- PRAC a evaluat toate datele privind siguranța și eficacitatea care au devenit disponibile recent, inclusiv informații furnizate de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață cu privire la cazurile de afectare hepatică, rezultatele studiilor observaționale, datele disponibile în EudraVigilance și literatura științifică, în contextul datelor analizate în cadrul procedurii anterioare EMEA/H/A-107i/1363 și în corelație cu riscul de hepatotoxicitate asociat medicamentelor care conțin flupirtină.

- PRAC a considerat că nu există informații semnificative noi privind eficacitatea demonstrată a flupirtinei în tratamentul durerii (nociceptive) acute (ușoară, moderată și severă).
- PRAC a conchis că datele privind siguranța confirmă faptul că utilizarea medicamentelor care conțin flupirtină se asociază cu un risc de afectare hepatică imprevizibilă și potențial fatală.
- Având în vedere cazurile nou raportate de afectare hepatică, cumulate cu rezultatele studiilor observaționale, indicând un nivel foarte mic de complianță față de măsurile recomandate în 2013 pentru minimizarea riscului de hepatotoxicitate, PRAC a conchis că aceste măsuri au fost inefficiente pentru minimizarea adecvată a riscului de hepatotoxicitate.
- PRAC a discutat alte propuneri de minimizare a riscului și a conchis că nu există măsuri fezabile care să asigure minimizarea eficientă a riscului de hepatotoxicitate până la un nivel acceptabil și că, prin urmare, acest risc depășește beneficiile flupirtinei în tratamentul durerii acute, în cazurile în care există contraindicații pentru utilizarea altor tratamente analgezice.
- În plus, PRAC nu a putut identifica nicio condiție a cărei îndeplinire ar demonstra un raport beneficiu-risc pozitiv pentru medicamentele care conțin flupirtină în indicația actuală.

În consecință, Comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin flupirtină nu mai este favorabil.

Prin urmare, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, Comitetul recomandă revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin flupirtină.

Poziția CMD(h)

După ce a analizat recomandarea PRAC, CMD(h) a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Concluzie generală

În consecință, CMD(h) consideră că medicamentele care conțin flupirtină sunt nocive și că raportul beneficiu-risc nu este favorabil.

Prin urmare, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, CMD(h) recomandă revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin flupirtină.