

Príloha II

Vedecké závery

Vedecké závery

V roku 2013 sa v dôsledku naliehavého postupu Únie podľa článku 107 písm. i) smernice 2001/83/ES (EMA/H/A-107i/1363) zmenili povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce flupirtín s cieľom stanoviť obmedzenia a opatrenia na minimalizovanie rizík zavedené vzhľadom na riziko poškodenia pečene. V roku 2017 vyplynula z výsledkov pozorovacích štúdií stanovených v dôsledku tohto naliehavého postupu Únie nízka miera dodržiavania schválených podmienok používania liekov obsahujúcich flupirtín, konkrétnejšie vyššie uvedených obmedzení a opatrení na minimalizovanie rizík. Okrem toho sa v systéme EudraVigilance (EV) stále zaznamenávajú prípady liekového poškodenia pečene (DILI) vrátane závažných prípadov, pri ktorých je podozrenie, že sú vyvolané liekmi obsahujúcimi flupirtín alebo produktmi interakcie.

Vzhľadom na výsledky nedávnej štúdie a vzhľadom na to, že sú stále hlásené prípady poškodenia pečene, príslušný vnútroštátny orgán v Nemecku (BfArM) usúdil, že je potrebné preskúmať vplyv rizika poškodenia pečene na pomer prínosu a rizika týchto liekov a primeranosť súvisiacich opatrení na minimalizovanie rizík.

Preto orgán BfArM inicioval 19. októbra 2017 predloženie podnetu podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúce z farmakovigilančných údajov a požiadal výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich flupirtín a aby vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Výbor PRAC prijal 8. februára 2018 odporúčanie, ktoré následne posúdila koordinačná skupina CMDh v súlade s článkom 107 písm. k) smernice 2001/83/ES.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Flupirtín je selektívny otvárač neurónových draslíkových kanálov, ktorý pôsobí tak, že otvára draslíkové kanály Kv7, čo vedie k funkčnému antagonizmu receptorov N-metyl-D-aspartátu. Bol tiež opísaný uľahčujúci účinok na receptory kyseliny gama-aminomaslovej A.

V roku 2013 sa začal naliehavý postup Únie podľa článku 107 písm. i) smernice 2001/83/EC (EMA/H/A-107i/1363) v nadväznosti na zvýšené hlásenie hepatotoxických reakcií súvisiacich s flupirtínom. Na základe preskúmania všetkých údajov, ktoré boli v tom čase dostupné, dospel výbor PRAC k záveru, že flupirtín súvisí so zvýšeným rizikom hepatotoxicity. Výbor PRAC v tom čase usúdil, že pomer prínosu a rizika pri liečbe akútnej bolesti by mal ostať priaznivý, ak je liečba inými analgetikami (napr. nesteroidnými protizápalovými liekmi, slabými opioidmi) kontraindikovaná za predpokladu, že bolo zavedených niekoľko opatrení na minimalizovanie rizík. K týmto opatreniam patrilo obmedzenie maximálneho trvania liečby na dva týždne, kontraindikácia u pacientov s existujúcim ochorením pečene alebo súbežne užívajúcich ďalšie lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú liekové poškodenie pečene, a kontrola funkcií pečene raz za týždeň. Tieto opatrenia boli oznámené príslušnému zdravotníckemu pracovníkovi (HCP) v liste a zaviedli sa vzdelávacie materiály s cieľom informovať predpisujúcich lekárov o riziku a súvisiacich opatreniach na jeho minimalizovanie. Držitelia povolenia na uvedenie na trh boli požiadaní, aby uskutočnili štúdiu o používaní lieku (DUS) s cieľom charakterizovať postupy predpisovania lieku, a postregistračnú štúdiu bezpečnosti (PASS) na vyhodnotenie účinnosti činností na minimalizovanie rizík.

Výbor PRAC vzal na vedomie všetky nové dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti vrátane informácií, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s prípadmi poškodenia pečene, výsledky uvedených pozorovacích štúdií (DUS a PASS), údaje dostupné v systéme EudraVigilance a odbornú literatúru, a to v kontexte údajov preskúmaných v rámci predchádzajúceho postupu podľa článku 107 písm. i).

Výbor PRAC dospel k názoru, že výsledky nových dostupných štúdií podporujú účinnosť flupirtínu pri liečbe akútnej (nociceptívnej) bolesti (miernej, stredne závažnej a závažnej), ktorá sa už preukázala v klinických skúšaníach. Konštatovalo sa, že nemožno identifikovať žiadne usmernenia pre liečbu odporúčajúce použitie flupirtínu pri akejkoľvek indikácii bolesti.

Údaje zo spontánnych hlásení a literatúry potvrdzujú riziko nepredvídateľného a potenciálne smrteľného poškodenia pečene súvisiaceho s používaním liekov obsahujúcich flupirtín. Od predchádzajúceho preskúmania boli hlásené prípady liekového poškodenia pečene (DILI) vrátane prípadov akútneho zlyhania pečene, prípady vyžadujúce transplantáciu pečene a prípady s následkom smrti. Po zavedení súvisiacich opatrení na minimalizovanie rizík boli hlásené aj závažné prípady. Výbor PRAC usúdil, že nové dostupné údaje o bezpečnosti potvrdili známe riziko nepredvídateľného a potenciálne smrteľného poškodenia pečene.

V šiestich pozorovacích štúdiách, ktoré sa viedli konzistentne, sa napriek nedostatkom preukázalo podstatné nedodržiavanie opatrení potrebných na minimalizovanie rizika hepatotoxicity. Okrem toho, hlásenia individuálnych prípadov hepatobiliárnej toxicity dokazujú podstatný podiel prípadov nedodržiavania obmedzení týkajúcich sa bezpečnosti.

Výbor PRAC dospel k záveru, že hoci sa znížilo používanie liekov obsahujúcich flupirtín, zavedené opatrenia nie sú účinné na minimalizovanie rizika hepatotoxicity na prijateľnú úroveň.

Výbor PRAC diskutoval o tom, či by sa ďalším minimalizovaním rizík dostatočne minimalizovalo riziko hepatotoxicity. Zahŕňalo to ďalšie materiály na informovanie o predchádzajúcich opatreniach, zníženie veľkosti balenia a zavedenie nového upozornenia týkajúceho sa genetických rizikových faktorov. Vzhľadom na neúspešnosť predchádzajúcich opatrení, neprítomnosť dostatočne citlivých rizikových faktorov na predvídanie rizika hepatotoxicity a vzhľadom na klinické podmienky, v ktorých sa tieto lieky používajú, však výbor PRAC nemohol identifikovať ďalšie opatrenia, ktoré by zabezpečili účinnú minimalizáciu rizika hepatotoxicity súvisiaceho s používaním liekov obsahujúcich flupirtín. Vzhľadom na nemožnosť dostatočne minimalizovať riziko hepatotoxicity preto výbor PRAC dospel k záveru, že toto riziko prevyšuje prínosy flupirtínu pri liečbe akútnej bolesti, ak je liečba inými analgetikami kontraindikovaná. Výbor PRAC takisto nemohol identifikovať podmienky, pri ktorých, ak by boli v budúcnosti splnené, by sa preukázal pozitívny pomer prínosu a rizika týchto liekov v ich súčasnej indikácii. Výbor PRAC preto odporučil zrušenie povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce flupirtín.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže:

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z farmakovigilančných údajov pre lieky obsahujúce flupirtín (pozri prílohu I),
- výbor PRAC preskúmal všetky nové dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti vrátane informácií, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s prípadmi poškodenia pečene, výsledkov pozorovacích štúdií, údajov dostupných v systéme EudraVigilance a odbornej literatúry, a to v kontexte údajov preskúmaných v rámci predchádzajúceho postupu EMEA/H/A-107i/1363 a v súvislosti s rizikom hepatotoxicity súvisiaceho s liekmi obsahujúcimi flupirtín,
- výbor PRAC usúdil, že v súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne nové významné informácie o preukázanej účinnosti flupirtínu pri liečbe akútnej (nociceptívnej) bolesti (miernej, stredne závažnej a závažnej),

- výbor PRAC dospel k záveru, že údaje o bezpečnosti potvrdzujú, že používanie liekov obsahujúcich flupirtín súvisí s rizikom nepredvídateľného a potenciálne smrteľného poškodenia pečene,
- vzhľadom na nové hlásenia poškodenia pečene a výsledky pozorovacích štúdií, z ktorých vyplýva veľmi nízke dodržiavanie opatrení odporučených v roku 2013 na minimalizovanie rizika hepatotoxicity, dospel výbor PRAC k záveru, že tieto opatrenia nie sú účinné na primerané minimalizovanie rizika hepatotoxicity,
- výbor PRAC diskutoval o ďalších návrhoch na minimalizovanie rizík a dospel k záveru, že žiadne realizovateľné opatrenia by účinne nezabezpečili minimalizovanie rizika hepatotoxicity na prijateľnú úroveň, a preto toto riziko prevyšuje prínosy flupirtínu pri liečbe akútnej bolesti, ak je liečba inými analgetikami kontraindikovaná,
- výbor PRAC okrem toho nemohol identifikovať žiadnu podmienku, pri splnení ktorej by sa preukázal pozitívny pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich flupirtín v ich súčasnej indikácii.

Výbor preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich flupirtín už nie je priaznivý.

Výbor preto podľa článku 116 smernice 2001/83/ES odporúča zrušenie povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce flupirtín.

Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Celkový záver

Koordinačná skupina CMDh preto usudzuje, že lieky obsahujúce flupirtín sú škodlivé a ich pomer prínosu a rizika nie je priaznivý.

Koordinačná skupina CMDh preto podľa článku 116 smernice 2001/83/ES odporúča zrušenie povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce flupirtín.