

Priloga II

Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Leta 2013 so bila kot rezultat nujnega postopka Unije v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES (EMA/H/A-107i/1363) spremenjena dovoljenja za promet z zdravilom za zdravila, ki vsebujejo flupirtin, da bi uvedli omejitve in ukrepe za zmanjšanje tveganja zaradi tveganja za poškodbo jeter. Leta 2017 so rezultati opazovalnih študij, zahtevanih kot izid tega nujnega postopka Unije, pokazali nizko stopnjo skladnosti z odobrenimi pogoji uporabe zdravil, ki vsebujejo flupirtin, konkretno z zgoraj omenjenimi omejitvami in ukrepi za zmanjšanje tveganja. Poleg tega so v sistem EudraVigilance (EV) še naprej prihajala poročila o primerih z zdravili povzročene poškodbe jeter, vključno z resnimi primeri, pri čemer so bila kot domnevni ali dejanski povzročitelji interakcije navedena zdravila, ki vsebujejo flupirtin.

Glede na nedavne rezultate študije in ker so še naprej poročali o primerih poškodbe jeter, je nemški pristojni nacionalni organ (BfArM) ocenil, da je treba pregledati vpliv tveganja za poškodbo jeter na razmerje med tveganji in koristmi teh zdravil in ustreznost povezanih ukrepov za zmanjšanje tveganja.

Zato je agencija BfArM je 19. oktobra 2017 na podlagi farmakovigilancijskih podatkov sprožila napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor PRAC zaprosila, naj oceni vpliv navedenih pomislekov na razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo flupirtin, ter izda priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali ukiniti.

Odbor PRAC je 8. februarja 2018 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnavala skupina CMDh.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Flupirtin je „selektivni odpiralec kalijevih kanalčkov v živčnih celicah“, ki z odpiranjem kalijevih kanalčkov Kv7 povzroči funkcionalni antagonizem receptorjev za N-metil-D-aspartat. Poleg tega so opisali tudi facilitatorni učinek na receptorje gama-aminobutirčne kisline A.

Leta 2013 je bil sprožen nujni postopek Unije v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES (EMA/H/A-107i/1363) zaradi povečanega poročanja o hepatotoksičnih reakcijah v povezavi s flupirtinom. Na podlagi pregleda vseh razpoložljivih podatkov v tistem času je odbor PRAC zaključil, da je flupirtin povezan s povečanim tveganjem za hepatotoksičnost. Odbor PRAC je takrat ocenil, da bo razmerje med tveganji in koristmi pri zdravljenju akutne bolečine še naprej ugodno, kadar je zdravljenje z drugimi analgetiki (npr. nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, šibkimi opioidi) kontraindicirano, pod pogojem, da se uvede vrsta ukrepov za zmanjšanje tveganja. Ti so vključevali omejitve najdaljšega trajanja zdravljenja na dva tedna, kontraindikacijo pri bolnikih z obstoječo boleznijo jeter ali bolnikih, ki sočasno jemljejo druga zdravila, ki znano povzročajo poškodbo jeter, ter tedensko spremljanje delovanja jeter. O teh ukrepih so z dopisom obvestili ustrezne zdravstvene delavce, z izobraževalnimi gradivi pa so zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, in bolnike seznanili s tveganjem in povezanimi ukrepi za njegovo zmanjšanje. Od imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom se je zahtevala izvedba študije o uporabi zdravil (DUS) za ugotavljanje prakse pri predpisovanju in študije varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet (PASS) za ovrednotenje učinkovitosti ukrepov za zmanjšanje tveganja.

Odbor PRAC je ocenil vse novo razpoložljive podatke o varnosti in učinkovitosti, vključno z informacijami, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, o primerih poškodb jeter, rezultati zgoraj omenjenih opazovalnih študij (DUS in PASS), podatki, ki so na voljo v sistemu EudraVigilance, in znanstveno literaturo, in sicer v kontekstu podatkov, pregledanih v okviru predhodnega postopka v skladu s členom 107i.

Odbor PRAC meni, da rezultati novih razpoložljivih študij podpirajo učinkovitost flupirtina pri obvladovanju akutne (nociceptivne) bolečine (blage, zmerne in hude), kar so predhodno dokazali v kliničnih preskušanjih. Našli niso nobenih medicinskih smernic, v katerih bi bila priporočena uporaba flupirtina za katero koli bolečinsko indikacijo.

Podatki iz spontanov poročil in literature potrjujejo tveganje za nepredvidljivo in potencialno usodno poškodbo jeter, povezano z uporabo zdravil, ki vsebujejo flupirtin. Od predhodnega pregleda so še naprej poročali o primerih z zdravili povzročenih poškodb jeter, vključno s primeri akutne odpovedi jeter, primeri, pri katerih je bila potrebna presaditev jeter, in primeri s smrtnim izidom. Tudi po uvedbi povezanih ukrepov za zmanjšanje tveganja so še naprej poročali o resnih primerih. Odbor PRAC je ocenil, da novo razpoložljivi podatki o varnosti potrjujejo že znano tveganje za nepredvidljivo in potencialno usodno poškodbo jeter.

Šest opazovalnih študij je kljub omejitvam pokazalo precejšnje neupoštevanje ukrepov, zahtevanih za zmanjšanje tveganja za hepatotoksičnost. Tudi posamezna poročila o primerih hepatobiliarne toksičnosti kažejo precejšen delež primerov neupoštevanja varnostnih omejitev.

Odbor PRAC je zaključil, da čeprav se je uporaba zdravil, ki vsebujejo flupirtin, zmanjšala, so uvedeni ukrepi neučinkoviti pri zmanjševanju tveganja za hepatotoksičnost na sprejemljivo raven.

Odbor PRAC je razpravljal o tem, ali bi nadaljnji ukrepi za zmanjšanje tveganja v zadostni meri zmanjšali tveganje za hepatotoksičnost. Ti ukrepi so vključevali dodatna gradiva za obveščanje o predhodnih ukrepih, zmanjšanje velikosti pakiranja in uvedbo novega opozorila o genetskih dejavnikih tveganja. Vendar glede na neuspešnost predhodnih ukrepov, odsotnost dejavnikov tveganja, ki bi bili dovolj občutljivi za napoved tveganja za hepatotoksičnost, in klinično okolje, v katerem se ta zdravila uporabljajo, odbor PRAC ni mogel določiti nadaljnjih ukrepov, ki bi zagotovili učinkovito zmanjšanje tveganja za hepatotoksičnost, povezano z uporabo zdravil, ki vsebujejo flupirtin. Odbor PRAC je zato na podlagi nezmožnosti zadostnega zmanjšanja tveganja za hepatotoksičnost zaključil, da to tveganje presega koristi flupirtina pri zdravljenju akutne bolečine, kadar je zdravljenje z drugimi analgetiki kontraindicirano. Odbor PRAC tudi ni mogel določiti pogojev, ki bi ob prihodnji izpolnitvi dokazali pozitivno razmerje med tveganji in koristmi za ta zdravila pri njihovi trenutni indikaciji. Zato odbor priporoča ukinitve dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo flupirtin.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek na podlagi farmakovigilančnih podatkov v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo flupirtin (glejte Prilogo I);
- odbor PRAC je pregledal vse novo razpoložljive podatke o varnosti in učinkovitosti, vključno z informacijami, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, o primerih poškodbe jeter, rezultati opazovalnih študij, podatki, ki so na voljo v sistemu EudraVigilance, in znanstveno literaturo, in sicer v kontekstu podatkov, pregledanih v okviru predhodnega postopka EMEA/H/A-107i/1363 ter v povezavi s tveganjem za hepatotoksičnost, povezano z zdravili, ki vsebujejo flupirtin;
- odbor PRAC je ocenil, da ni nobenih novih pomembnih informacij o dokazani učinkovitosti flupirtina pri obvladovanju akutne (nociceptivne) bolečine (blage, zmerne in hude);
- odbor PRAC je zaključil, da podatki o varnosti potrjujejo, da je uporaba zdravil, ki vsebujejo flupirtin, povezana s tveganjem za nepredvidljivo in potencialno usodno poškodbo jeter;
- glede na nova poročila o poškodbah jeter in rezultate opazovalnih študij, ki kažejo na zelo slabo upoštevanje ukrepov, priporočenih leta 2013, za zmanjšanje tveganja za

hepatotoksičnost, je odbor PRAC zaključil, da ti ukrepi niso učinkoviti pri ustreznem zmanjševanju tveganja za hepatotoksičnost;

- odbor PRAC je razpravljal o predlogih za nadaljnje ukrepe za zmanjšanje tveganja in zaključil, da noben izvedljiv ukrep ne bi zagotovil učinkovitega zmanjšanja tveganja za hepatotoksičnost na sprejemljivo raven, kar pomeni, da to tveganje presega koristi flupirtina pri zdravljenju akutne bolečine, kadar je zdravljenje z drugimi analgetiki kontraindicirano;
- odbor PRAC poleg tega ni mogel določiti pogojev, ki bi ob prihodnji izpolnitvi dokazali pozitivno razmerje med tveganji in koristmi za ta zdravila pri njihovi trenutni indikaciji.

Posledično odbor PRAC meni, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo flupirtin, ni več ugodno.

Zato v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporoča ukinitve dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo flupirtin.

Stališče skupine CMDh

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je skupina CMDh strinjala s končnimi zaključki odbora PRAC in s podlago za priporočilo.

Splošni zaključek

Skupina CMDh posledično meni, da so zdravila, ki vsebujejo flupirtin, škodljiva, in da njihovo razmerje med tveganji in koristmi ni ugodno.

Zato v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporoča ukinitve dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo flupirtin.