

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Till följd av ett brådskande unionsförfarande i enlighet med artikel 107i i direktiv 2001/83/EG (EMA/H/A-107i/1363) ändrades godkännandena för försäljning av flupirtin-innehållande läkemedel år 2013 genom införandet av restriktioner och åtgärder för riskminimering som skulle implementeras på grund av risken för leverskada. År 2017 visade resultaten av observationsstudier som införts till följd av detta brådskande unionsförfarande på en låg följsamhet med de godkända användningsvillkoren för flupirtin-innehållande läkemedel, och mer specifikt med de ovannämnda restriktionerna och åtgärderna för riskminimering. Fall av läkemedelsinducerad leverskada (DILI), inräknat allvarliga fall, fortsatte även att inkomma till EudraVigilance (EV), med rapporter om flupirtin-innehållande läkemedel som misstänkta eller samverkande produkter.

Med tanke på de aktuella studieresultaten och eftersom fall av leverskada fortsätter att rapporteras, fann den tyska nationella behöriga myndigheten (BfArM) det nödvändigt att granska inverkan av risken för leverskada på nytta-riskförhållandet för dessa läkemedel, liksom lämpligheten i de tillhörande åtgärderna för riskminimering.

Den 19 oktober 2017 inledde därför BfArM ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av farmakovigilansuppgifter, och uppmanade PRAC att bedöma de ovannämnda farhågornas inverkan på nytta-riskförhållandet för flupirtin-innehållande läkemedel samt att utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

PRAC antog en rekommendation den 8 februari 2018, som sedan beaktades av CMD(h) i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Flupirtin är en "selektiv neuronal kaliumkanalöppnare" som verkar genom att öppna Kv7-kaliumkanaler, vilket leder till funktionell N-metyl-D-aspartatreceptorantagonism. En understödjande effekt på gammaaminosmörtsyra A-receptorer har även beskrivits.

År 2013 inleddes ett brådskande unionsförfarande i enlighet med artikel 107i i direktiv 2001/83/EG (EMA/H/A-107i/1363) efter ökad rapportering av levertoxicitetsreaktioner i samband med flupirtin. Baserat på granskningen av alla uppgifter som var tillgängliga vid denna tidpunkt drog PRAC slutsatsen att flupirtin är förknippat med en ökad risk för levertoxicitet. Vid denna tid fann PRAC att nytta-riskförhållandet skulle fortsätta vara gynnsamt vid behandling av akut smärta när behandling med andra analgetika (t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska medel, svaga opioider) är kontraindicerad, förutsatt att ett antal åtgärder för riskminimering genomfördes. I dessa ingick begränsning av den maximala behandlingstiden till två veckor, kontraindikation för patienter med redan befintlig leversjukdom eller intag tillsammans med andra läkemedel som är kända för att orsaka läkemedelsinducerad leverskada, samt övervakning av leverfunktionerna varje vecka. Dessa åtgärder förmedlades till relevant hälso- och sjukvårdspersonal i ett brev, och utbildningsmaterial togs fram för att informera förskrivare och patienter om risken och tillhörande åtgärder för dess minimering. Innehavarna av godkännande för försäljning var tvungna att utföra en studie av läkemedelsanvändning (DUS) för att karakterisera vedertagna förskrivningspraxis och en säkerhetsstudie efter det att produkten godkännts (PASS) för att utvärdera ändamålsenligheten av åtgärderna för riskminimering.

PRAC har övervägt alla nyligen tillgängliga säkerhets- och effektuppgifter, såsom information från innehavarna av godkännande för försäljning om fall av leverskada, resultaten av de ovannämnda observationsstudierna (DUS och PASS), tillgängliga data i EudraVigilance och den vetenskapliga litteraturen, för de data som granskades i det tidigare förfarandet i enlighet med artikel 107i.

PRAC anser att resultaten av de nyligen tillgängliga studierna stöder flupirtins effekt vid behandling av akut (nociceptiv) smärta (lindrig, måttlig och allvarlig) som tidigare påvisats i kliniska prövningar. Det konstaterades att inga medicinska riktlinjer kunde identifieras i vilka användningen av flupirtin rekommenderas vid någon smärtindikation.

Data från spontana rapporter och litteraturen bekräftar risken för oförutsebar och potentiellt dödlig leverskada i samband med användning av flupirtin-innehållande läkemedel. Fall av läkemedelsinducerad leverskada (DILI), inräknat fall av akut leversvikt, fall som har krävt levertransplantation och fall med dödlig utgång har mottagits efter den tidigare granskningen. Allvarliga fall har också mottagits efter implementeringen av de relaterade åtgärderna för riskminimering. PRAC fann att de nyligen tillgängliga säkerhetsuppgifterna bekräftade den kända risken för oförutsebar och potentiellt dödlig leverskada.

Trots begränsningarna visade de sex utförda observationsstudierna konsekvent på en avsevärd brist på följsamhet med de åtgärder som krävs för att minimera risken för levertoxicitet. De enskilda fallrapporterna av lever- och gallvägstoxicitet visar dessutom på en avsevärd andel fall av bristande följsamhet med säkerhetsrestriktionerna.

Samtidigt som användningen av flupirtin-innehållande läkemedel har minskat fann PRAC att de implementerade åtgärderna har varit ineffektiva när det gäller att minimera risken för levertoxicitet till en acceptabel nivå.

PRAC diskuterade huruvida ytterligare riskminimering tillräckligt skulle minimera risken för levertoxicitet. I detta ingick ytterligare material för förmedling av de tidigare åtgärderna, minskning av förpackningsstorleken, samt införandet av en ny varning om genetiska riskfaktorer. Med tanke på de misslyckade tidigare åtgärderna, bristen på tillräckligt känsliga riskfaktorer för att förutse risken för levertoxicitet, liksom den kliniska miljö där dessa läkemedel används, kunde inte PRAC identifiera några ytterligare åtgärder som skulle säkerställa en effektiv minimering av risken för levertoxicitet i samband med användningen av flupirtin-innehållande läkemedel. På grund av omöjligheten att tillräckligt minimera risken för levertoxicitet fann PRAC därför att denna risk är större än nyttan med flupirtin vid behandling av akut smärta, när behandling med andra analgetika är kontraindicerad. Vidare kunde inte PRAC identifiera några villkor som om de uppfylls i framtiden skulle påvisa ett positivt nytta-riskförhållande för dessa produkter vid deras nuvarande indikation. PRAC rekommenderar därför återkallande av godkännandena för försäljning av flupirtin-innehållande läkemedel.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är följande:

- PRAC har beaktat förfarandet i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av farmakovigilansuppgifter för flupirtin-innehållande läkemedel (se bilaga I).
- PRAC har övervägt alla nyligen tillgängliga säkerhets- och effektuppgifter, inräknat information från innehavarna av godkännande för försäljning om fall av leverskada, resultat av observationsstudier, tillgängliga data i EudraVigilance och den vetenskapliga litteraturen, inom ramen för de data som granskades i det tidigare förfarandet EMEA/H/A-107i/1363 och i förhållande till risken för levertoxicitet i samband med flupirtin-innehållande läkemedel.
- PRAC fann att det saknas ny betydande information om den påvisade effekten av flupirtin vid hanteringen av akut (nociceptiv) smärta (lindrig, måttlig och allvarlig).
- PRAC drog slutsatsen att säkerhetsuppgifterna bekräftar att användningen av flupirtin-innehållande läkemedel är förknippad med en risk för oförutsebar och potentiellt dödlig leverskada.

- Med tanke på de nya rapporterna om leverskada, tillsammans med resultaten av observationsstudier som tyder på mycket låg följsamhet med de åtgärder som rekommenderades 2013 för att minimera risken för levertoxicitet, fann PRAC att dessa åtgärder inte har varit effektiva när det gäller att tillräckligt minimera risken för levertoxicitet.
- PRAC diskuterade ytterligare riskminimeringsförslag och drog slutsatsen att inga genomförbara åtgärder skulle säkerställa effektiv minimering av risken för levertoxicitet till en acceptabel nivå, och att denna risk därför är större än nyttan med flupirtin vid behandling av akut smärta när behandling med andra analgetika är kontraindicerad.
- Vidare kunde inte PRAC identifiera något villkor som om det uppfylls skulle påvisa ett positivt nytta-riskförhållande för flupirtin-innehållande läkemedel vid deras nuvarande indikation.

Som en följd av detta anser kommittén att nytta-riskförhållandet för flupirtin-innehållande läkemedel inte längre är gynnsamt.

I enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför kommittén att godkännandena för försäljning för flupirtin-innehållande läkemedel återkallas.

CMD(h):s ståndpunkt

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Övergripande slutsatser

CMD(h) anser följaktligen att flupirtin-innehållande läkemedel är skadliga och att deras nytta-riskförhållande inte är gynnsamt.

I enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför CMD(h) att godkännandena för försäljning för flupirtin-innehållande läkemedel återkallas.