

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι τροποποίησης των όρων των αδειών κυκλοφορίας που υπόκεινται σε όρους και λεπτομερής αιτιολόγηση των αποκλίσεων από τις συστάσεις της PRAC

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας που υπόκεινται σε όρους και λεπτομερή αιτιολόγηση των αποκλίσεων από τις συστάσεις της PRAC

Η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) έλαβε υπόψη τις ακόλουθες συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) που διατυπώθηκαν στις 13 Ιουνίου 2013 σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φλουπιρτίνη.

1. Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φλουπιρτίνη

Η φλουπιρτίνη είναι εκλεκτικός ενεργοποιητής νευρωνικών διαύλων καλίου (selective neuronal potassium channel opener, SNEPCO) ο οποίος δρα μειώνοντας την υπερβολική ηλεκτρική δραστηριότητα που προκαλεί επώδυνες καταστάσεις. Επίσης, δρα ως ανταγωνιστής υποδοχέα της λειτουργικής Ν-μεθυλ-D-ασπαρτάμης (NMDA).

Έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση από το 1984 ως εναλλακτικό αναλγητικό των οπιοειδών και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) για την αντιμετώπιση του οξέος και χρόνιου πόνου (όπως η επώδυνη μυϊκή τάση, ο πονοκέφαλος από τάση, ο καρκινικός πόνος, η δυσμηνόρροια και ο πόνος μετά από κακώσεις ή ορθοπαιδική χειρουργική επέμβαση ή τραυματισμούς).

Η φλουπιρτίνη διατίθεται υπό μορφή καψακίων άμεσης αποδέσμευσης 100 mg, δισκίων τροποποιημένης αποδέσμευσης 400 mg, υποθέτων 75 mg και 150 mg και υπό μορφή ενέσιμου διαλύματος (100 mg). Γενικά, τα πόσιμα σκευάσματα και τα υπόθετα ενδείκνυνται για τη θεραπεία του οξέος και του χρόνιου πόνου, ενώ τα ενέσιμα σκευάσματα ενδείκνυνται για βραχυχρόνια χρήση για την αντιμετώπιση του οξέος πόνου, όπως του μετεγχειρητικού πόνου. Η καθορισμένη από τον ΠΟΥ ημερήσια δόση (DDD) φλουπιρτίνης χορηγούμενης από το στόμα είναι 400 mg. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 600 mg. Γενικά, η διάρκεια της θεραπείας συνιστάται να καθορίζεται κατά περίπτωση από τον συνταγογράφο γιατρό.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φλουπιρτίνη και χορηγούνται μόνο με συνταγή είναι επί του παρόντος εγκεκριμένα σε 11 κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης: Βουλγαρία, Γερμανία, Εσθονία, Ιταλία, Λετονία, Λιθουανία, Ουγγαρία, Πολωνία, Πορτογαλία, Ρουμανία και Σλοβακία. Τα καψάκια άμεσης αποδέσμευσης των 100 mg διατίθενται σε όλα τα κράτη μέλη. Άλλες περιεκτικότητες και φαρμακευτικές μορφές διατίθενται μόνο στην Γερμανία.

Η έκθεση των ασθενών στη φλουπιρτίνη ήταν μεγαλύτερη στη Γερμανία και αυξήθηκε με σταθερό ρυθμό από 7,9 εκατομμύρια DDD το 2001 σε 28,1 εκατομμύρια DDD το 2011. Τα δισκία τροποποιημένης αποδέσμευσης των 400 mg, παρότι κυκλοφορούν μόνο στη Γερμανία, είναι το συχνότερα συνταγογραφούμενο σκεύασμα στην ΕΕ από το 2007.

Η αρμόδια εθνική αρχή της Γερμανίας (BfArM) διαπίστωσε έναν αυξανόμενο αριθμό αντιδράσεων ηπατοτοξικότητας (πιθανόν ιδιοσυγκρισιακής φύσης) σε σχέση με τη φλουπιρτίνη. Μετά την κυκλοφορία στην αγορά αναφέρθηκαν 330 ηπατικές διαταραχές και διαταραχές των χοληφόρων, εκ των οποίων 49 αφορούσαν ηπατική ανεπάρκεια και 15 είχαν θανατηφόρα έκβαση ή είχαν ως αποτέλεσμα μεταμόσχευση ήπατος. Στις δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές δεν υπήρξαν αναφορές ηπατικής ανεπάρκειας. Ωστόσο, σε τρεις δημοσιευμένες μελέτες^{1,2,3} αναφέρθηκαν αυξημένα

¹ Li C, Ni J, Wang Z et al. Analgesic efficacy and tolerability of flupirtine vs. tramadol in patients with subacute low back pain: a double-blind multicentre trial. Curr Med Res Opin 2008; 24(12):3523-3530;

² Michel MC, Radziszewski P, Falconer C, Marschall-Kehrel D, Blot K. Unexpected frequent hepatotoxicity of a prescription drug, flupirtine, marketed for about 30 years. British Journal of Clinical Pharmacology 2012;73(5):821-825;

επίπεδα τρανσαμινασών σε 3%, 31% και 58,6% αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φλουπιρτίνη. Σε μια άλλη δημοσίευση ⁴ περιγράφονται έξι περιστατικά ηπατικής βλάβης προκαλούμενης από τη χρήση φλουπιρτίνης, ένα εκ των οποίων έρχεται μεταμόσχευσης ήπατος.

Βάσει των προαναφερθεισών ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια και κατόπιν εξέτασης των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων αποτελεσματικότητας της φλουπιρτίνης στην αντιμετώπιση του χρόνιου και οξέος πόνου, η BfArM έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν είναι θετική για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου και δυνητικά θετική για τον οξύ πόνο υπό την προϋπόθεση της αποτελεσματικής εφαρμογής των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου (π.χ. περιορισμένη διάρκεια θεραπείας, στενή παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας). Ως εκ τούτου, στις 28 Φεβρουαρίου 2013 η BfArM κίνησε την επείγουσα διαδικασία της Ένωσης δυνάμει του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Η PRAC επανεξέτασε τα δεδομένα από κλινικές και μη κλινικές μελέτες, επιδημιολογικές μελέτες, αυθόρμητες αναφορές και από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία που υποβλήθηκαν από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας και άλλα ενδιαφερόμενα μέρη.

Συνολικά, από το 1999 οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φλουπιρτίνη ανέρχονται σε 11,8 εκατομμύρια.

Κλινική ασφάλεια

Σύμφωνα με τη βάση δεδομένων ασφαλείας του ΚΑΚ που κατέχει το μεγαλύτερο μερίδιο της αγοράς, έως τις 28 Μαρτίου 2013 αναφέρθηκαν συνολικά 570 περιστατικά ηπατικής βλάβης με φλουπιρτίνη, εκ των οποίων 421 ήταν σοβαρά και 149 μη σοβαρά. Τα περισσότερα περιστατικά αφορούσαν αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ίκτερο, ηπατίτιδα ή ηπατική ανεπάρκεια.

Το ποσοστό αναφοράς περιστατικών ηπατίτιδας με τη χρήση φλουπιρτίνης (ανεξαρτήτως αιτίας) είναι 15,2 περιστατικά/100 000 έτη ασθενών (με βάση έκθεση ασθενών ίση με 893.000 έτη ασθενών).

Την περίοδο από το 1999 έως τον Μάρτιο του 2013 διαπιστώθηκαν συνολικά 136 περιστατικά ηπατικής βλάβης προκαλούμενης από τη χρήση φλουπιρτίνης (προκαλούμενη από το φάρμακο ηπατική βλάβη, ηπατική νέκρωση, ηπατική ανεπάρκεια που περιλαμβάνει θανατηφόρα περιστατικά) σε αυθόρμητες αναφορές και στη βιβλιογραφία, περιλαμβανομένων 15 περιστατικών με θανατηφόρα έκβαση.

Ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση της ηπατικής ανεπάρκειας που παρατηρήθηκε στις αυθόρμητες αναφορές ήταν 25 % για κάθε περιστατικό μετά από 2-3 εβδομάδες, μετά από 3-8 εβδομάδες, μετά από 8-13 εβδομάδες και μετά από περισσότερες από 13 εβδομάδες (πληροφορίες για τον χρόνο εμφάνισης είναι διαθέσιμες για 35 από τα συνολικά 49 περιστατικά). Μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρα περιστατικά ως αποτέλεσμα ηπατικής ανεπάρκειας παρατηρήθηκαν μετά από 3-5 εβδομάδες θεραπείας σε 25% των περιστατικών, ενώ τα υπόλοιπα περιστατικά παρατηρήθηκαν μετά από 60 ημέρες θεραπείας (πληροφορίες είναι διαθέσιμες μόνο για 8 από τα συνολικά 15 θανατηφόρα περιστατικά).

Τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία καθώς και τα δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές^{1,1.1,1} έδειξαν αύξηση των δεικτών ανεπάρκειας ήπατος – χοληφόρων η οποία σχετίζεται με τη θεραπεία με φλουπιρτίνη. Περιστατικά πιθανόν σχετιζόμενα με τη θεραπεία με φλουπιρτίνη, περιλαμβανομένων των αναφερθέντων περιστατικών επανεμφάνισης συμπτωμάτων μετά την εκ νέου χορήγηση της ουσίας, εμφάνισαν υποτροπή ή επιδείνωση των συμπτωμάτων σε ποσοστό 93% των περιστατικών.

³ Uberall MA, Mueller-Schwefe GH, Terhaag B. *Efficacy and safety of flupirtine modified release for the management of moderate to severe chronic low back pain: results of SUPREME, a prospective randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group phase IV study.* Curr Med Res Opin 2012; 28(10):1617-1634;

⁴ Puls F, Agne C, Klein F et al. *Pathology of flupirtine-induced liver injury: a histological and clinical study of six cases.* Virchows Arch 2011; 458(6):709-16;

Αναγνωρίζεται ότι στην πλειονότητα των περιστατικών υπήρχε ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής με γνωστή δυννητική επίδραση στην εμφάνιση ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς και ότι ο συνδυασμός αναστολέων COX-2 ή ΜΣΑΦ με φλουπιρτίνη ενδέχεται να αυξάνει σημαντικά τη σοβαρότητα των αντιδράσεων στο ήπαρ και στους χοληφόρους.

Η PRAC επεσήμανε ότι σύμφωνα με τα κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά, η ηπατοτοξικότητα της φλουπιρτίνης ενδέχεται να είναι ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη και ότι η ηπατοτοξικότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία με φλουπιρτίνη ενδέχεται να είναι ανεπιθύμητη ενέργεια τύπου Β ή ιδιοσυγκρισιακής φύσης.

Σύμφωνα με τα επί του παρόντος διαθέσιμα προαναφερθέντα δεδομένα, η PRAC απεφάνθη ότι η φλουπιρτίνη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας. Καθώς μέχρι στιγμής δεν έχουν προσδιορισθεί περιστατικά ηπατοτοξικότητας, ούτε περιστατικά με θανατηφόρα έκβαση ή τα οποία κατέληξαν σε μεταμόσχευση ήπατος κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, η PRAC απεφάνθη ότι η διάρκεια της θεραπείας με φλουπιρτίνη πρέπει να περιορίζεται σε δύο εβδομάδες το μέγιστο.

Επιπλέον, η θεραπεία με φλουπιρτίνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλη φαρμακευτική αγωγή που είναι γνωστό ότι προκαλεί βλάβη στο ήπαρ. Επίσης, η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά, ήτοι σε εβδομαδιαία βάση, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουπιρτίνη. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων και ενδείξεων ηπατικών διαταραχών.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της φλουπιρτίνης στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου είναι πολύ περιορισμένα. Οι περισσότερες μελέτες που παρουσιάστηκαν αφορούν τη διαχείριση του πόνου μόνο στο πλαίσιο βραχυχρόνιας χρήσης, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις η διαχείριση του χρόνιου πόνου συνεπάγεται μακροχρόνια χρήση. Οι δύο μακροχρόνιες κλινικές μελέτες που παρουσιάστηκαν (οι οποίες κατέστησαν διαθέσιμες μετά τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας) ήταν μη ελεγχόμενες και εξέτασαν τη χρήση της φλουπιρτίνης για χρονικό διάστημα 2 - 6 μηνών⁵ και ενός έτους^{6,7}.

Στην πραγματικότητα, οι διαθέσιμες μελέτες αποτελεσματικότητας σχεδιάστηκαν για χρονικό διάστημα όχι μεγαλύτερο των 8 εβδομάδων.

Η PRAC επεσήμανε επίσης ότι σύμφωνα με την υπάρχουσα επιστημονική γνώση, περιλαμβανομένου του επεξηγηματικού σημειώματος για τις κλινικές μελέτες σχετικά με φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση του αλγαισθητικού πόνου (CPMP/EWP/612/00), απαιτούνται κλινικά δεδομένα τουλάχιστον 3 μηνών για την αντιμετώπιση του ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας χρόνιου πόνου στη ράχη. Αυτό το χρονικό διάστημα είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ό,τι αφορά το μοντέλο πόνου στη ράχη, λόγω του αναμενόμενου υψηλού ποσοστού αυθόρμητης ύφεσης.

Συνεπώς, η PRAC έκρινε ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φλουπιρτίνη έχουν πολύ περιορισμένη αποτελεσματικότητα στη διαχείριση του χρόνιου πόνου. Λαμβάνοντας υπόψη την ηπατοτοξικότητα και την πολύ περιορισμένη αποτελεσματικότητα, η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φλουπιρτίνη στη διαχείριση του χρόνιου πόνου δεν είναι πλέον θετική.

⁵ Herrmann WM: *Investigation of the long-term tolerability of the analgesic flupirtine in patients who require analgesics regularly over a long period of time. – Open trial over 6 months or 8 weeks.* Degussa-Report No. D-09998 / 75 101

⁶ Herrmann WM: *Final report: Investigation of the long-term tolerability of the analgesic flupirtine in patients who require analgesics regularly over long periods of time. Open study over 12 months, single blind subsequent observation period of 14 days (including an „Additional evaluation about a group of very old patients > 80 years“)* Degussa-Report No. D-09998 / 75 057 C, (for publication see also below)

⁷ Herrmann WM, Hiersemenzel R, Aigner M et al.: *Die Langzeitverträglichkeit von Flupirtin. Offene multizentrische Studie über ein Jahr.* Fortschr. Med. 111 (1993) 46-50

Η PRAC έκρινε ότι στις μελέτες βραχυχρόνιας χρήσης, η αποτελεσματικότητα της φλουπιρτίνης στον οξύ πόνο ήταν τουλάχιστον συγκρίσιμη με αυτήν των συγκριτών. Η PRAC έκρινε επαρκείς τις αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα στην ένδειξη οξέος (αλγαισθητικού) πόνου (ήπιος, μέτριος, σοβαρός).

Μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Στο πλαίσιο των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, η PRAC εισηγήθηκε τροποποιήσεις στις πληροφορίες όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φλουπιρτίνη. Στόχος των τροποποιήσεων είναι να αποτυπωθεί ο περιορισμός της διάρκειας της θεραπείας σε δύο εβδομάδες το μέγιστο και, κατά συνέπεια, η χρήση μόνο για την αντιμετώπιση του οξέος πόνου και εφόσον τα άλλα αναλγητικά αντενδείκνυνται.

Με στόχο την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ηπατοτοξικότητας που σχετίζεται με τη φλουπιρτίνη, η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η χρήση φλουπιρτίνης να αντενδείκνυται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο. Επιπλέον, η συχνότητα της παρατηρηθείσας αύξησης δεικτών ανεπάρκειας ήπατος – χοληφόρων σε κλινικές μελέτες είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης των εν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και, ως εκ τούτου, την τροποποίηση των πληροφοριών του προϊόντος σε ό,τι αφορά το συγκεκριμένο ζήτημα.

Η ακριβής διατύπωση που προτάθηκε από την PRAC για τις αντίστοιχες ενότητες της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και του φύλλου οδηγιών χρήσης περιλαμβάνεται στο Παράρτημα ΙΙΙ της παρούσας σύστασης.

Λαμβανομένων υπόψη των κινδύνων ηπατοτοξικότητας, η PRAC έκρινε ότι υπάρχει η ανάγκη περαιτέρω μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου με σκοπό τη διασφάλιση της ασφαλούς και αποτελεσματικής χρήσης για την αντιμετώπιση του οξέος πόνου.

Η PRAC εισηγήθηκε επίσης την υποβολή ετήσιων εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας.

Η PRAC ενέκρινε την άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC), περί της έκβασης της παρούσας επισκόπησης, ειδικότερα του περιορισμού της ένδειξης και της μέγιστης διάρκειας χρήσης, καθώς και την επισήμανση του κινδύνου ηπατοτοξικότητας και των μέτρων που απαιτούνται για την ελαχιστοποίηση του εν λόγω κινδύνου.

Η PRAC συμφώνησε επίσης σχετικά με την ανάγκη υποβολής σχεδίου διαχείρισης κινδύνου μαζί με το πρωτόκολλο της μελέτης αναφορικά με τη χρήση του φαρμάκου με στόχο τον χαρακτηρισμό των πρακτικών συνταγογράφησης κατά τη διάρκεια της συνήθους κλινικής χρήσης σε αντιπροσωπευτικές ομάδες συνταγογράφων.

Ακόμη, στο πλαίσιο της υποβολής σχεδίου διαχείρισης κινδύνου, η PRAC ζήτησε την υποβολή και του πρωτοκόλλου της μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας (PASS) για λόγους αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Τέλος, απαιτείται εκπαιδευτικό υλικό για την ολοκληρωμένη ενημέρωση των συνταγογράφων και των ασθενών σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας που σχετίζεται με τη φλουπιρτίνη και τα απαιτούμενα μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου. Η PRAC ζήτησε την υποβολή τους στο πλαίσιο του σχεδίου διαχείρισης κινδύνου.

Σχέση οφέλους-κινδύνου

Σύμφωνα με τα επί του παρόντος διαθέσιμα προαναφερθέντα δεδομένα, η PRAC απεφάνθη ότι η φλουπιρτίνη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας. Καθώς κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της θεραπείας δεν αναφέρθηκαν περιστατικά ηπατοτοξικότητας, περιλαμβανομένων περιστατικών με θανατηφόρα έκβαση ή τα οποία οδήγησαν σε μεταμόσχευση ήπατος, η PRAC απεφάνθη ότι η χρήση της φλουπιρτίνης πρέπει να περιοριστεί σε δύο εβδομάδες το μέγιστο. Υπό αυτό το πρίσμα, και λαμβάνοντας υπόψη την πολύ περιορισμένη αποτελεσματικότητα της φλουπιρτίνης στη διαχείριση του χρόνιου πόνου, η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φλουπιρτίνη για τη διαχείριση του χρόνιου πόνου δεν είναι πλέον θετική.

Σε ό,τι αφορά την αντιμετώπιση του οξέος πόνου, η PRAC εισηγήθηκε ότι το όφελος εξακολουθεί να υπερτερεί του κινδύνου ηπατοτοξικότητας στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία με άλλα αναλγητικά (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ασθενή οπιοειδή) αντενδείκνυται. Για να διασφαλιστεί η θετική σχέση οφέλους-κινδύνου στη συγκεκριμένη ένδειξη, η PRAC απεφάνθη ότι η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να περιοριστεί σε 2 εβδομάδες το μέγιστο.

Επιπλέον, η θεραπεία με φλουπιρτίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλη φαρμακευτική αγωγή που είναι γνωστό ότι προκαλεί ηπατικές βλάβες. Επίσης, η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά, ήτοι σε εβδομαδιαία βάση, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουπιρτίνη. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων και ενδείξεων ηπατικών διαταραχών. Περαιτέρω, η PRAC συμφώνησε σε ό,τι αφορά τις πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης και τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Γενικό πόρισμα και όροι για τις άδειες κυκλοφορίας

Έχοντας λάβει υπόψη το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ γραπτώς και κατά τη διάρκεια των προφορικών εξηγήσεων, η PRAC απεφάνθη ότι:

- α οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να αναλάβουν το ρόλο του χορηγού μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας παράλληλα με την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της συγκεκριμένης μελέτης
- β οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να εφαρμόσουν μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου
- γ οι άδειες κυκλοφορίας πρέπει να τροποποιηθούν.

Η PRAC έκρινε ότι υπάρχει ανάγκη κοινοποίησης του πορίσματος της παρούσας επανεξέτασης μέσω άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC).

Η PRAC εισηγήθηκε επίσης ότι ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλει ένα πλήρες σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ) εντός συγκεκριμένης προθεσμίας. Στο πλαίσιο του ΣΔΚ πρέπει επίσης να υποβληθεί το πρωτόκολλο της μελέτης χρήσης του φαρμάκου, με σκοπό τον χαρακτηρισμό των πρακτικών συνταγογράφησης που εφαρμόζουν οι αντιπροσωπευτικές ομάδες συνταγογράφων των φαρμακευτικών προϊόντων κατά τη συνήθη κλινική χρήση, καθώς και την αξιολόγηση των βασικών λόγων συνταγογράφησης τους.

Η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φλουπιρτίνη για την αντιμετώπιση του οξέος πόνου παραμένει θετική υπό τον όρο να εφαρμοσθούν οι περιορισμοί, οι προειδοποιήσεις, οι λοιπές αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος, οι πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης και τα πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που συμφωνήθηκαν.

Σε ό,τι αφορά τη διαχείριση του χρόνιου πόνου, η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για τη συγκεκριμένη ένδειξη δεν είναι πλέον θετική.

Λόγοι για τη διατύπωση συστάσεων από την PRAC

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φλουπιρτίνη.
- Η PRAC εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές και μη κλινικές μελέτες, επιδημιολογικές μελέτες, αυθόρμητες αναφορές και δημοσιευμένη βιβλιογραφία σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φλουπιρτίνη, καθώς και τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τα ενδιαφερόμενα μέρη, ιδίως σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας.
- Η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια δείχνουν αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας, περιλαμβανομένων περιστατικών με θανατηφόρα έκβαση ή που είχαν ως αποτέλεσμα τη μεταμόσχευση ήπατος όταν η διάρκεια της θεραπείας ήταν μεγαλύτερη των 2 εβδομάδων.
- Η PRAC έκρινε ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φλουπιρτίνη έχουν πολύ περιορισμένη αποτελεσματικότητα στη διαχείριση του χρόνιου πόνου. Λαμβάνοντας υπόψη την ηπατοτοξικότητα και την πολύ περιορισμένη αποτελεσματικότητα, η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φλουπιρτίνη για τη διαχείριση του χρόνιου πόνου δεν είναι πλέον θετική.
- Η PRAC απεφάνθη ότι, βάσει των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων ασφάλειας, για τη διατήρηση θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου στη διαχείριση του οξέος πόνου τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φλουπιρτίνη πρέπει να χορηγούνται για 2 εβδομάδες το μέγιστο, ενώ η χρήση τους πρέπει να αντενδείκνυται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο. Επιπλέον, η ηπατική λειτουργία των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται μετά από κάθε εβδομάδα θεραπείας, ενώ η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση που παρατηρηθούν ενδείξεις ηπατικών προβλημάτων.
- Η PRAC απεφάνθη επίσης ότι υπάρχει ανάγκη λήψης περαιτέρω μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, όπως η ενημέρωση των ασθενών και των επαγγελματιών του τομέα της υγείας. Συμφωνήθηκε η άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας και τα χρονικά περιθώρια διανομής της, όπως επίσης και η διενέργεια μιας μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας και μιας μελέτης χρήσης του φαρμάκου.

Κατά συνέπεια, η PRAC απεφάνθη ότι δυνάμει του άρθρου 116 της οδηγίας 2001/83/EK η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φλουπιρτίνη για τη διαχείριση του χρόνιου πόνου δεν είναι θετική.

Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φλουπιρτίνη παραμένει θετική για τη διαχείριση του οξέος πόνου, εφόσον προστεθούν στις πληροφορίες προϊόντος οι περιορισμοί, οι αντενδείξεις, οι προειδοποιήσεις και οι

λοιπές τροποποιήσεις που έχουν συμφωνηθεί και ληφθούν πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Η PRAC, δυνάμει του άρθρου 107ι παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, εισηγήθηκε κατά πλειοψηφία ότι

α οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να αναλάβουν το ρόλο του χορηγού μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας παράλληλα με την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της εν λόγω μελέτης, όπως επίσης και μια μελέτη χρήσης του φαρμάκου (βλ. Παράρτημα IV – Όροι της άδειας κυκλοφορίας)

β οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να εφαρμόσουν μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

γ οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φλουπιρτίνη (βλ. Παράρτημα I) πρέπει να τροποποιηθούν (σύμφωνα με τις αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος που ορίζονται στο Παράρτημα III).

2. Λεπτομερής αιτιολόγηση των αποκλίσεων από τις συστάσεις της PRAC

Η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), αφού εξέτασε τη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων. Ωστόσο, η CMDh έκρινε ότι απαιτούνται αλλαγές στη διατύπωση που προτείνεται για την παράγραφο 2 του φύλλου οδηγιών χρήσης, προκειμένου να αντανakλά με ακρίβεια τις προτεινόμενες τροποποιήσεις της PRAC στην παράγραφο «4.3 Αντενδείξεις».

Κατά συνέπεια, η CMDh αναδιατύπωσε τη συγκεκριμένη παράγραφο, ως ακολούθως:

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το <ονομασία προϊόντος>

[Η ακόλουθη διατύπωση πρέπει να προστεθεί στις αντίστοιχες παραγράφους]

[Φαρμακοτεχνικές μορφές χορηγούμενες από το στόμα και υπόθετα]

Μην <παίρνετε><χρησιμοποιείτε> το <ονομασία προϊόντος> εάν:

- πάσχετε από προϋπάρχουσα ηπατική νόσο
- πάσχετε από αλκοολισμό
- λαμβάνετε ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν βλάβες στο ήπαρ.

[Ενέσιμο διάλυμα (ενδομυϊκά)]

Μην χρησιμοποιείτε το <ονομασία προϊόντος> εάν:

- πάσχετε από προϋπάρχουσα ηπατική νόσο
- πάσχετε από αλκοολισμό
- λαμβάνετε ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν βλάβες στο ήπαρ.

[...]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

[Όλες οι φαρμακοτεχνικές μορφές]

Καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με <ονομασία προϊόντος> ο γιατρός σας θα εξετάζει κάθε εβδομάδα την ηπατική λειτουργία σας, επειδή έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, ηπατίτιδα και ηπατική ανεπάρκεια σε σχέση με τη θεραπεία με φλουπιρτίνη. Εάν οι

εξετάσεις ήπατος δείξουν παθολογικά ευρήματα, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να διακόψετε αμέσως τη λήψη/χρήση του <ονομασία προϊόντος>.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με <ονομασία προϊόντος> παρατηρήσετε συμπτώματα που ενδέχεται να υποδηλώνουν ηπατική βλάβη (π.χ. απώλεια όρεξης, ναυτία, έμετος, δυσφορία στην κοιλιά, κόπωση, σκουρόχρωμα ούρα, ίκτερος, κνησμός) πρέπει να διακόψετε τη λήψη/χρήση του <ονομασία προϊόντος> και να αναζητήσετε άμεσα ιατρική βοήθεια.
[...]

Θέση της CMDh

Έχοντας λάβει υπόψη τις συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) που διατυπώθηκαν στις 13 Ιουνίου 2013 δυνάμει του άρθρου 1071α παράγραφοι 1 και 2 της οδηγίας 2001/83/EK, η CMDh αποφασίζει την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φλουπιρίνη, για τις οποίες οι αντίστοιχες παράγραφοι των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος και των φύλλων οδηγιών χρήσης περιγράφονται στο Παράρτημα III , οι δε όροι ορίζονται στο Παράρτημα IV.