

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet ehdollisten myyntilupien ehtojen muuttamiselle sekä yksityiskohtainen selvitys lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean (PRAC:n) suositukseen liittyvistä eroista

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet ehdollisten myyntilupien ehtojen muuttamiselle sekä yksityiskohtainen selvitys lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean suositukseen liittyvistä eroista

Keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) arvioi jäljempänä olevan, 13. kesäkuuta 2013 päivätyn lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean (PRAC:n) suosituksen, joka koskee flupirtiniä sisältäviä lääkevalmisteita.

1. Tiivistelmä PRAC:n toteuttamasta tieteellisestä arvioinnista, joka koskee flupirtiniä sisältäviä lääkevalmisteita

Flupirtiini on selektiivinen hermosolujen kaliumkanavan avaaja. Se vaikuttaa vähentämällä liiallista sähköistä toimintaa, joka aiheuttaa monenlaisia kiputiloja. Se vaikuttaa myös toiminnallisena N-metyyli-D-aspartaattireseptorin (NMDA:n) antagonistina.

Se hyväksyttiin Euroopan unionissa vuonna 1984 vaihtoehtoisena kipulääkkeenä opioideille ja steroideihin kuulumattomille tulehduskipulääkkeille akuutin ja kroonisen kivun (esimerkiksi kivuliaan lihasjäykkyyden, jännityspäänsäryn, syöpäkivun, kivuliiden kuukautisten sekä trauman tai ortopedisen leikkauksen tai loukkaantumisten aiheuttaman kivun) hoitoon.

Flupirtiiniä on saatavana 100 mg:n kapseleina, joista lääkeaine vapautuu välittömästi, 400 mg:n depottabletteina, 75 mg:n ja 100 mg:n peräpuikkoina sekä injektionesteenä (liuos, 100 mg). Suun kautta otettavat valmisteet ja peräpuikot on tarkoitettu akuutin ja kroonisen kivun hoitoon, kun taas injektoitava valmiste on tarkoitettu lyhytaikaiseen käyttöön akuutin kivun hoitoon esimerkiksi leikkauksen jälkeen. Maailman terveysjärjestön (WHO:n) määrittelemä flupirtiinin vuorokausiannos (DDD) on 400 mg. Päivittäinen enimmäisannos saa olla korkeintaan 600 mg. On suositeltavaa, että lääkkeen määrääjä arvioi hoidon keston yksilöllisesti.

Flupirtiiniä sisältäviä lääkevalmisteita (ainoastaan lääkärin määräyksestä) on tällä hetkellä hyväksytty unionin 11 jäsenvaltiossa: Bulgaria, Italia, Latvia, Liettua, Portugali, Puola, Romania, Saksa, Slovakia, Unkari ja Viro. Sadan milligramman kapseleita, joista lääkeaine vapautuu välittömästi, on saatavana kaikissa jäsenvaltioissa. Muut vahvuudet ja lääkemuodot ovat saatavana ainoastaan Saksassa.

Potilaiden altistuminen flupirtiinille on ollut suurempaa Saksassa, ja se on lisääntynyt jatkuvasti: kun määriteltäjä vuorokausiannoksia oli 7,9 miljoonaa vuonna 2001, niitä oli 28,1 miljoonaa vuonna 2011. Neljänsadan milligramman depottabletit ovat olleet eniten määrätty lääkevalmiste unionissa vuodesta 2007, vaikka ne on hyväksytty vain Saksassa.

Saksan kansallinen toimivaltainen viranomainen (BfArM) määritti flupirtiinin käytöstä ilmoitettuja hepatotoksisia reaktioita (todennäköisesti idiosynkraattisia), joiden määrä kasvoi jatkuvasti. Markkinoille tulon jälkeen oli ilmoitettu yhteensä 330 maksaan ja sappeen kohdistuvaa häiriötä, joista 49:ssä ilmeni maksan vajaatoimintaa ja 15:ssä lopputuloksena oli kuolema tai maksansiirto. Julkaistuissa kliinisissä tutkimuksissa ei ollut ilmoituksia maksan vajaatoiminnasta. Kolmessa julkaistussa tutkimuksessa^{1,2,3} kuitenkin ilmoitettiin, että transaminaasiarvot olivat kohonneet 3 prosenttia, 31 prosenttia ja 58,6 prosenttia flupirtiinilla hoidetuista potilaista. Toisessa julkaisussa¹ kuvattiin kuusi flupirtiinin aiheuttamaa maksavauriotapausta, joista yksi edellytti maksansiirtoa.

Edellä mainittujen turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden perusteella ja kun otetaan huomioon tämänhetkinen näyttö flupirtiinin tehosta kroonisen ja akuutin kivun hoidossa, Saksan lääkevirasto (BfArM) katsoi, ettei hyöty-riskisuhde ole suotuista kroonisen kivun hoidossa ja että se voi olla suotuista akuutin kivun hoidossa sen mukaan, miten tehokkaasti riskinpienentämistoimia toteutetaan (esimerkiksi

¹ 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.

hoidon kestoa rajoitetaan ja maksan toimintaa seurataan tiiviisti). Siksi Saksan lääkevirasto aloitti 28. helmikuuta 2013 kiireellisen unionin menettelyn direktiivin 2001/83/EY 107i artiklan nojalla.

PRAC arvioi myyntiluvan haltijoiden ja muiden sidosryhmien toimittamien kliinisten ja ei-kliinisten tutkimusten, epidemiologisten tutkimusten ja spontaanien ilmoitusten tiedot sekä julkaistun kirjallisuuden.

Yhteensä 11,8 miljoonaa potilasta on hoidettu flupirtiinia sisältävillä lääkevalmisteilla vuodesta 1999.

Kliininen turvallisuus

Flupirtiinista on tehty 28. maaliskuuta 2013 mennessä 570 ilmoitusta vakavista (421) ja muista kuin vakavista (149) maksaongelmista markkinoiden johtavan myyntiluvan haltijan turvallisuustietokannan mukaan. Useimmissa tapauksissa ilmoitettiin maksaentsyymiarvojen kohoamisesta, keltataudista, hepatiitista tai maksan vajaatoiminnasta.

Flupirtiiniin liittyviä maksatapauksia (riippumatta kausaalisuudesta) on ilmoitettu 15,2 tapausta sataa tuhatta potilasvuotta kohti (perustuen 893 000 potilasvuoden altistukseen).

Vuodesta 1999 vuoden 2013 maaliskuuhun ulottuvalla ajanjaksolla kirjallisuudessa ja spontaaneissa ilmoituksissa on tehty 136 ilmoitusta flupirtiini-lääkeaineen aiheuttamista maksavaurioista (DILI, hepaattinen nekroosi, maksan vajaatoiminta kuolemaan johtaneet tapaukset mukaan lukien). Tähän lukuun sisältyvät 15 kuolemaan johtanutta tapausta.

Spontaanien ilmoitusten mukaan havaittu maksan vajaatoiminnan alkamisajankohta oli 25 prosentissa tapauksista 2–3 viikon kuluttua, 3–8 viikon kuluttua ja yli 13 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta (alkamisajankohtaa koskevat tiedot olivat saatavilla 35 tapauksessa yhteensä 49 tapauksesta). Maksan vajaatoiminnasta johtunut maksansiirto tehtiin tai kuolemantapaukset havaittiin 3–5 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta 25 prosentissa tapauksista ja loput 60 päivän kuluttua hoidon aloittamisesta (tiedot ovat saatavilla vain kahdeksassa tapauksessa yhteensä 15 kuolemaan johtaneesta tapauksesta).

Kirjallisuudesta sekä satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista¹ saadut tiedot osoittivat, että hepatobiliaarisen häiriön merkkiaineiden määrä lisääntyi flupirtiinihoidon yhteydessä. Tapauksissa, jotka mahdollisesti liittyivät flupirtiinihoitoon ja joista oli ilmoitettu uudelleenaltistuksesta, oireet palasivat tai pahenivat 93 prosentissa tapauksista. Tiedetään, että valtaosassa tapauksia käytettiin samanaikaista lääkitystä, jonka tiedetään voivan aiheuttaa maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia ja että COX-2:n estäjien tai steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden yhdistäminen flupirtiiniin voi lisätä hepatobiliaaristen reaktioiden vakavuutta merkittävästi.

PRAC totesi, että kliinisten ja histologisten ominaisuuksien perusteella flupirtiinin hepatotoksisuus voi olla immuunivälitteistä ja että flupirtiinihoitoon liittyvä hepatotoksisuus voi olla tyyppin B tai idiosynkraattinen haittavaikutus.

Tällä hetkellä saatavilla olevien, edellä kuvattujen tietojen perusteella PRAC päätti, että flupirtiiniin liittyy suurentunut hepatotoksisuuden riski. Koska hoidon kahden ensimmäisen viikon ajalta ei ole toistaiseksi tunnistettu hepatotoksisuustapauksia eikä kuolemaan johtaneita tapauksia tai maksansiirtotapauksia, PRAC päätti, että flupirtiinin käyttö on rajoitettava enintään kahden viikon pituiseen hoitoon.

Lisäksi flupirtiinihoitoa ei suositella potilaille, joilla on jokin maksasairaus tai jotka käyttävät samanaikaisesti muita lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan lääkkeitä johtuvia maksavaurioita. Myös maksan toimintaa on seurattava tiiviisti esimerkiksi viikoittain flupirtiinihoidon aikana, ja hoito on lopetettava, jos oireita ja merkkejä maksahäiriöistä ilmenee.

Kliininen teho

Tietoja flupirtiinin tehosta kroonisen kivun hoidossa on hyvin vähän. Useimmat esitetyistä tutkimuksista käsittelevät lyhytaikaista kivun hoitoa, ja useimmissa tapauksissa kroonisen kivun hoito on tarkoitettu

pitkäaikaiseksi. Kahdessa esitetyistä pitkäaikaisista kliinisistä tutkimuksista (jotka tulivat saataville ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen) ei ollut vertailuryhmää, ja niissä tutkittiin flupirtiniin käyttöä 2–6 kuukauden mittaisessa tutkimuksessa² ja vuoden mittaisessa tutkimuksessa^{3,4}.

Saatavilla olevissa tehokkuustutkimuksissa käytetyt ajanjaksot ovat enintään kahdeksan viikon pituisia.

Lisäksi PRAC totesi, että tämänhetkisen tieteellisen tiedon ja Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of nociceptive pain (CPMP/EWP/612/00) -asiakirjan (nosiseptiivisen kivun hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden kliinisen tutkimuksen ohjeita koskeva huomautus) mukaan lievän tai keskivaikean kroonisen selkävivun hoidosta tarvitaan kliinisiä tietoja vähintään kolmen kuukauden ajalta. Tämä on erityisen tärkeää selkäkipuun liittyvän hoitomallin osalta, koska selkävivun spontaanin remission asteen oletetaan olevan suuri.

Näin ollen PRAC katsoi, että flupirtiniä sisältävien lääkevalmisteiden teho vaikuttaa hyvin vähäiseltä kroonisen kivun hoidossa. Hepatotoksisuuden ja hyvin vähäisen tehon perusteella PRAC katsoi, että flupirtiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde kroonisen kivun hoidossa ei ole enää suotuisa.

PRAC katsoi, että lyhytaikaista käyttöä koskevissa tutkimuksissa flupirtiniin teho akuutin kivun hoidossa oli vähintään yhtä hyvä kuin vertailuvalmisteiden. PRAC katsoo, että valmisteen tehosta akuutin (nosiseptiivisen) kivun (lievän, keskivaikean ja vaikean) hoitoa koskevan käyttöaiheen osalta on riittävästi näyttöä.

Toimet riskin pienentämiseksi

Osana riskin pienentämistoimia PRAC suosittelee muutoksia kaikkien flupirtiniä sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin. Muutoksia ovat esimerkiksi käytön rajoittaminen enintään kahden viikon mittaiseen hoitoon, lääkevalmisteen määrittäminen käytettäväksi ainoastaan akuutin kivun hoitoon ja silloin, kun muut kipulääkkeet ovat vasta-aiheisia.

Flupirtiniin liittyvän hepatotoksisuuden riskin pienentämiseksi potilaan maksan toimintaa on seurattava tiiviisti hoidon aikana, ja sen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on jokin maksasairaus. Lisäksi kliinisissä tutkimuksissa havaittu hepatobiliaaristen merkkiaineiden lisääntymisen yleisyys johtaa siihen, että näiden haittavaikutusten yleisyys kasvaa, joten tuotetietoja on muutettava myös tältä osin.

PRAC:n suosittelema tarkka sanamuoto valmisteyhteenvetojen ja pakkausselosteiden oleellisiin kohtiin ovat tämän suosituksen liitteessä III.

Hepatotoksisuuden riskien osalta PRAC katsoi, että oli tarpeen suositella lisää riskin pienentämistoimia turvallisen ja tehokkaan käytön varmistamiseksi akuutin kivun hoidossa.

Lisäksi PRAC suosittelee, että määräaikaiset turvallisuuskatsaukset on toimitettava vuosittain.

PRAC hyväksyi terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun kirjeen, jossa tiedotetaan tämän arvioinnin tuloksesta terveydenhuollon ammattilaisille ja erityisesti rajoitetusta käyttöaiheesta ja käytön enimmäiskestosta. Kirjeessä korostetaan myös hepatotoksisuuden riskiä ja sen minimoimiseksi tarvittavia toimenpiteitä.

PRAC hyväksyi myös sen, että riskinhallintasuunnitelma on toimitettava yhdessä lääkkeidenkäyttötutkimusta koskevan suunnitelman kanssa; tutkimuksen tavoitteena on luonnehtia

² 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

³ 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).

⁴ Herrmann WM, Hiersemenzel R, Aigner M et al.: *Die Langzeitverträglichkeit von Flupirtin. Offene multizentrische Studie über ein Jahr.* Fortschr. Med. 111 (1993) 46–50.

lääkkeen määräyskäytäntöjä tyypillisessä kliinisessä käytännössä lääkkeen määrääjiä edustavissa ryhmissä.

Lisäksi PRAC edellytti, että markkinoille tulon jälkeisen tutkimuksen tutkimussuunnitelma tulee toimittaa riskinhallintasuunnitelman mukana, jotta riskinpienentämistoimien tehokkuutta voidaan arvioida.

Myös perehdytysmateriaalit ovat tarpeen, jotta määrääjille ja potilaille voidaan tiedottaa selkeästi flupirtiniiniin liittyvästä hepatotoksisuuden riskistä ja sen minimoimiseksi tarvittavista toimista. PRAC on pyytänyt, että nämä asiakirjat toimitetaan riskinhallintasuunnitelman kanssa.

Hyöty-riskisuhde

Tällä hetkellä saatavilla olevien tietojen, joita on kuvattu edellä, perusteella PRAC katsoi, että flupirtiniiniin liittyy suurentunut hepatotoksisuuden riski. Koska hoidon kahden ensimmäisen viikon ajalta ei ole toistaiseksi tunnistettu hepatotoksisuustapauksia eikä kuolemaan johtaneita tapauksia tai maksansiirtotapauksia, PRAC päätti, että flupirtiniinin käyttö on rajoitettava enintään kahden viikon pituiseen hoitoon. Tämän perusteella ja koska flupirtiniinin teho kroonisen kivun hoidossa on hyvin vähäinen, PRAC katsoi, että flupirtiniinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde kroonisen kivun hoidossa ei ollut enää suotuisa.

Akuutin kivun hoidon osalta PRAC piti hyötyä edelleen hepatotoksisuuden riskiä suurempana silloin, kun hoito muilla kipulääkkeillä (esimerkiksi steroideihin kuulumattomilla tulehduskipulääkkeillä, miedoilla opioideilla) on vasta-aiheista. Suotuisan hyöty-riskisuhteen varmistamiseksi tässä käyttöaiheessa PRAC päätti, että hoito on rajoitettava enintään kahden viikon pituiseksi.

Flupirtiniinahoito on myös vasta-aiheinen potilaille, joilla on jokin maksasairaus tai jotka käyttävät samanaikaisesti muita lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan lääkkeitä johtuvia maksavaurioita. Myös maksan toimintaa on seurattava tiiviisti esimerkiksi viikoittain flupirtiniinihoidon aikana, ja hoito on lopetettava, jos oireita ja merkkejä maksahäiriöistä ilmenee. Lisäksi PRAC sopi ylimääräisistä lääketurvatoimista ja riskinminimointitoimista.

Johtopäätökset ja myyntilupien ehdot

Arvioituaan myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti toimittamat ja suullisesti antamat tiedot PRAC päätti, että

- a. myyntiluvan haltijoiden on rahoitettava markkinoille tulon jälkeinen turvallisuustutkimus sekä kyseisen tutkimuksen tulosten seurantatutkimus
- b. myyntiluvan haltijoiden on toteutettava riskinminimointitoimia
- c. myyntilupia on muutettava.

PRAC katsoi, että on laadittava suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävä kirje (DHPC), jossa tiedotetaan tämän arvioinnin tuloksesta.

Lisäksi PRAC suositteli, että myyntiluvan haltijan on toimitettava täydellinen riskinhallintasuunnitelma (RMP) tiettyyn määräaikaan mennessä. Osana riskinhallintasuunnitelmaa on toimitettava myös suunnitelma lääkkeidenkäyttötutkimuksesta, jotta voidaan luonnehtia lääkevalmisteiden määräyskäytäntöjä tyypillisessä kliinisessä käytännössä lääkkeiden määrääjiä edustavissa ryhmissä ja arvioida tärkeimpiä syitä lääkkeen määräämiselle.

PRAC päätti, että flupirtiniinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde akuutin kivun hoidossa on edelleen suotuisa edellyttäen, että tuotetietoihin lisätään rajoitukset, varoitukset ja muut muutokset ja että ylimääräiset lääketurvatoimet ja riskinminimointitoimet toteutetaan.

Kroonisen kivun hoidon osalta PRAC katsoi, että tässä käyttöaiheessa hyöty-riskisuhde ei ole enää suotuista.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC toteutti direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaisen menettelyn, joka koski flupirtiniin sisältäviä lääkevalmisteita.
- PRAC arvioi kaikki kliinisistä ja ei-kliinisistä tutkimuksista, epidemiologisista tutkimuksista, spontaaneista ilmoituksista ja julkaistusta kirjallisuudesta peräisin olevat tiedot flupirtiniin sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuudesta ja tehosta sekä sidosryhmien toimittaman aineiston eritoten hepatotoksisuuden riskin osalta.
- PRAC katsoo, että turvallisuutta koskevista tiedoista saadaan näyttöä lisääntyneestä hepatotoksisuuden riskistä, mukaan lukien tapaukset, joissa lopputuloksena oli kuolema tai joissa tehtiin maksansiirto, kun hoito kesti kauemmin kuin kaksi viikkoa.
- PRAC katsoi, että flupirtiniin sisältävien lääkevalmisteiden teho vaikuttaa hyvin vähäiseltä kroonisen kivun hoidossa. Hepatotoksisuuden ja hyvin vähäisen tehon perusteella PRAC katsoi, että flupirtiniin sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde kroonisen kivun hoidossa ei ole enää suotuista.
- PRAC päätti, että suotuisan hyöty-riskisuhteen säilyttämiseksi akuutin kivun hoidossa tällä hetkellä saatavilla olevien turvallisuustietojen perusteella flupirtiniin sisältävillä lääkevalmisteilla annettava hoito on rajoitettava kahteen viikkoon ja että hoito on vasta-aiheista potilailla, joilla on jokin maksasairaus. Lisäksi potilaiden maksan toimintaa on seurattava jokaisen täyden hoitoviikon jälkeen, ja hoito on keskeytettävä, jos merkkejä maksaongelmista ilmenee.
- Tämän ohella PRAC päätti, että on toteutettava muita riskinminimointitoimia, joihin liittyy esimerkiksi potilaille ja terveydenhuollon ammattilaisille tiedottaminen. Suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävästä kirjeestä ja sen jakelun määräajoista päätettiin, kuin myös siitä, että on tehtävä markkinoille tulon jälkeinen turvallisuustutkimus sekä lääkkeidenkäyttötutkimus.

Näin ollen PRAC katsoi, että direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan nojalla flupirtiniin sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde kroonisen kivun hoidossa ei ole suotuista.

PRAC katsoi, että flupirtiniin sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde akuutin kivun hoidossa on edelleen suotuista edellyttäen, että tuotetietoihin lisätään rajoitukset, varoitukset ja muut muutokset ja että ylimääräiset lääketurvatoimet ja riskinminimointitoimet toteutetaan.

Direktiivin 2001/83/EY 107 j artiklan 3 kohdan nojalla PRAC suositteli enemmistönä, että

- a. myyntiluvan haltijoiden on rahoitettava markkinoille tulon jälkeinen turvallisuustutkimus sekä kyseisen tutkimuksen tulosten seurantatutkimus ja lääkkeidenkäyttötutkimus (katso liite IV – Myyntilupien ehdot)
- b. myyntiluvan haltijoiden on toteutettava riskinminimointitoimia
- c. flupirtiniin sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupia (katso liite I) on muutettava (tuotetietoihin tehtävien, liitteessä III esitettyjen muutosten mukaisesti).

2. Yksityiskohtainen selvitys PRAC:n suositukseen liittyvistä eroista

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CMDh hyväksyi yleiset tieteelliset johtopäätökset ja suosituksen perusteet. CMDh kuitenkin katsoi, että pakkausselosteen kohdan 2 sanamuotoon oli tehtävä muutoksia, jotta PRAC:n suosittelemat muutokset valmisteyhteenvedon kohtaan 4.3 (vasta-aiheet) voidaan ottaa asianmukaisesti huomioon.

Sen vuoksi CMDh muotoili tämän kohdan sanamuodon uudelleen seuraavasti:

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät <valmisteen nimi>

[Jäljempänä oleva sanamuoto on lisättävä kyseisiin kohtiin.]

[Suun kautta otettavat lääke muodot ja peräpuikot]

Älä <ota> <käytä> <valmisteen nimi>, jos

- sairastat jotakin maksasairautta
- kärsit alkoholismista
- käytät samanaikaisesti muita lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan lääkkeistä johtuvaa maksavauriota.

[Injektioneste, liuos (i. m.)]

Älä ota <valmisteen nimi>, jos

- sairastat on jotakin maksasairautta
- kärsit alkoholismista
- käytät samanaikaisesti muita lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan lääkkeistä johtuvaa maksavauriota.

[...]

Varoitukset ja varotoimet

[Kaikki lääke muodot]

Lääkäri testaa maksasi toiminnan joka viikko <valmisteen nimi>-hoidon aikana, koska flupirtinihoitoon on ilmoitettu liittyvän maksaentsyymiarvojen kohoamista, hepatiittia ja maksan vajaatoimintaa. Sen mukaan, mitkä ovat maksan toimintakokeiden tulokset, lääkäri voi kehottaa sinua lopettamaan <valmisteen nimi> ottamisen/käyttämisen välittömästi.

Jos havaitset <valmisteen nimi>-hoidon aikana oireita, jotka voivat olla merkkejä maksavauriosta (esimerkiksi ruokahaluttomuutta, pahoinvointia, oksentelua, vatsavaivoja, väsymystä, virtsan tummumista, keltaisuutta, kutinaa), sinun on lopetettava <valmisteen nimi> ottaminen/käyttäminen ja hakeuduttava lääkäriin heti, jos näitä oireita esiintyy.

[...]

Keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (CMDh:n) näkemys

CMDh otti huomioon PRAC:n 13. kesäkuuta 2013 päivätyn suosituksen, joka on laadittu direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan 1 ja 2 kohdan nojalla, ja muodosti näkemyksen flupirtiniä sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehdoista. Näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedojen ja pakkausselosteiden oleelliset kohdat on esitetty liitteessä III, ja myyntilupiin liittyvät ehdot on esitetty liitteessä IV.