

## II priedas

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas, nustatius tam tikras jų galiojimo sąlygas, bei išsamus PRAC rekomendacijos ir CMD(h) nuomonės skirtumų paaiškinimas**

## **Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas, nustačius tam tikras jų galiojimo sąlygas, bei išsamus PRAC rekomendacijos ir CMD(h) nuomonės skirtumų paaiškinimas**

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)) apsvarstė toliau pateikiamą Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) 2013 m. birželio 13 d. nuomonę dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino.

### **1. PRAC atlikto vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino, mokslinio vertinimo bendroji santrauka**

Flupirtinas yra selektyvusis neuronų kalio kanalų atidariklis, kuris veikia slopindamas pernelyg didelį elektrinį aktyvumą, dėl kurio pasireiškia įvairios skausmo būsenos. Jis taip pat veikia kaip funkcinis N-metil-D-aspartato (NMDA) receptorių antagonistas.

Europos Sąjungoje flupirtino rinkodaros leidimas galioja nuo 1984 m.; šis analgetikas vartojamas kaip alternatyva opioidams ir nesteroidiniams vaistams nuo uždegimo, gydant ūmų ir lėtinį skausmą (kaip antai skausmingą raumenų įsitemimą, įtampos sukeltą galvos skausmą, vėžio sukeltą skausmą, dismenorėją ir skausmą, juntamą patyrus traumą arba po ortopedinės operacijos ar sužeidimų).

Flupirtinas tiekiamas 100 mg greito atpalaidavimo kapsulėmis, 400 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletėmis, 75 ir 150 mg žvakutėmis bei švirkščiamojo tirpalo forma (100 mg). Apskritai geriamieji preparatai ir žvakutės skirti ūmiam ir lėtiniam skausmui gydyti, o švirkščiamasis preparatas – trumpalaikiam vartojimui, ūmiam skausmui, pvz., pooperaciniam skausmui, palengvinti. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) nustatyta flupirtino paros dozė (NPD) yra 400 mg. Didžiausia paros dozė neturėtų viršyti 600 mg. Paprastai rekomenduojama, kad gydymo trukmę kiekvieno paciento atveju nustatytų vaistus išrašantis gydytojas.

Šiuo metu vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra flupirtino, įregistruoti 11 Sąjungos valstybių narių, kuriose jie parduodami tik pateikus receptą: Bulgarijoje, Estijoje, Vokietijoje, Vengrijoje, Italijoje, Latvijoje, Lietuvoje, Lenkijoje, Portugalijoje, Rumunijoje ir Slovakijoje. 100 mg greito atpalaidavimo kapsulėmis prekiaujama visose valstybėse narėse. Kitų dozių ir farmacinių formų preparatai parduodami tik Vokietijoje.

Vokietijoje flupirtiną vartojo daugiau pacientų, ir jo vartojimas nuosekliai augo – nuo 7,9 mln. NPD 2001 iki 28,1 mln. NPD 2011 m. 400 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės, nors jų rinkodaros leidimas suteiktas tik Vokietijoje, nuo 2007 m. yra Sąjungoje dažniausiai išrašomos formos preparatas.

Vokietijos nacionalinė kompetentinga institucija (BfArM) nustatė, kad vartojant flupirtiną užregistruojama vis daugiau hepatotoksiškumo reakcijų (tikriausiai tam tikro išskirtinio pobūdžio). Po vaisto pateikimo rinkai užregistruota iš viso 330 kepenų ir tulžies veiklos sutrikimų atveju, iš kurių 49 atvejais pacientams išsivystė kepenų nepakankamumas, o 15 atvejų pacientai mirė arba jiems buvo persodintos kepenys. Atliekant leidiniuose paskelbtus klinikinius tyrimus, kepenų nepakankamumo atvejų neužregistruota. Tačiau atliekant tris leidiniuose paskelbtus tyrimus<sup>1,2,3</sup>, atitinkamai 3, 31 ir 58,6 % flupirtinu gydytų pacientų nustatytas padidėjęs transaminazių kiekis.

<sup>1</sup> 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;

<sup>2</sup> 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;

<sup>3</sup> 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;

Kitoje publikacijoje<sup>4</sup> aprašyti šeši flupirtino sukkelto kepenų pažeidimo atvejai, įskaitant vieną atvejį, kai pacientui reikėjo persodinti kepenis.

Atsižvelgdama į pirmiau minėtus nerimą keliančius saugumo klausimus ir apsvačiusi šiuo metu turimus flupirtino veiksmingumo gydant lėtinį ir ūmų skausmą įrodymus, BfArM laikėsi nuomonės, kad jo naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas gydant lėtinį skausmą ir gali būti teigiamas gydant ūmų skausmą, jeigu bus veiksmingai įgyvendintos rizikos mažinimo priemonės (pvz., apribota gydymo trukmė, atidžiai stebima kepenų veikla), todėl 2013 m. vasario 28 d. inicijavo Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytą skubią Sąjungos procedūrą.

PRAC peržiūrėjo rinkodaros leidimo turėtojų ir kitų suinteresuotųjų šalių pateiktus klinikinių ir neklinikinių tyrimų, epidemiologinių tyrimų, spontaniųjų pranešimų ir paskelbtos literatūros duomenis.

Nuo 1999 m. vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra flupirtino, buvo gydoma iš viso 11,8 mln. pacientų.

### **Klinikinis saugumas**

Pagal rinkoje pirmaujančio rinkodaros leidimo turėtojo saugumo duomenų bazę iki 2013 m. kovo 28 d. buvo gauta iš viso 570 pranešimų apie rimtus (421) ir nerimtus (149) su flupirtinu susijusius kepenų reiškinių atvejus. Dauguma pranešimų buvo pranešimai apie padidėjusį kepenų fermentų kiekį, gelta, hepatitą arba kepenų nepakankamumą.

Pranešimų apie su flupirtinu susijusius kepenų reiškinių atvejus dažnis (nepaisant priežastingumo) yra 15,2 atvejų/ 100 000 pacientų metų (kai vaistą vartoja 893 000 pacientų per metus).

Nuo 1999 m. iki 2013 m. kovo mėn. spontaniniuose pranešimuose ir literatūroje nustatyti 136 pranešimai apie flupirtino sukeltą vaistų sukeliama kepenų pažeidimą (VSKP, kepenų nekrozė, kepenų nepakankamumą, įskaitant mirtinus atvejus), įskaitant 15 atvejų, kai pacientai mirė.

Spontaniniuose pranešimuose nurodytais atvejais (po 25 % atvejų) kepenų nepakankamumas išsivystė po 2–3, 3–8, 8–13 arba po daugiau kaip 13 gydymo savaičių (informacija apie laiką iki reiškinio pradžios pateikta 35 iš visų 49 atvejų). 25 % atvejų dėl kepenų nepakankamo kepenų persodinimas atliktas arba pacientas mirė po 3–5 gydymo savaičių, o kitais atvejais - po 60 gydymo dienų (informacija pateikta tik apie 8 iš visų 15 mirtinų atvejų).

Iš literatūros ir atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų<sup>1,1,1</sup> duomenų matyti, kad taikant gydymą flupirtinu, padidėjo kepenų, tulžies pūslės ir latakų pažeidimą rodančių žymenų kiekis. 93 % atvejų, kurie galėjo būti susiję su gydymu flupirtinu ir kuriais pacientai nutraukę gydymą vėl pradėjo vartoti šį vaistą, šie simptomai pasikartojė arba pasunkėjo. Pripažįstama, kad dauguma atvejų pacientai tuo pat metu vartojo kitus vaistus, kurie gali sukelti nepageidaujamas kepenų reakcijas, ir kad ciklooksigenazės 2 (COX-2) inhibitorių ar nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ir flupirtino derinys gali smarkiai sustiprinti kepenų, tulžies pūslės ir latakų reakcijas.

PRAC atkreipė dėmesį, kad atsižvelgiant į klinikinius ir histologinius ypatumus, flupirtino hepatotoksiškumas gali būti imuninės sistemos sukeliamas nepageidaujamas reiškinys ir kad su gydymu flupirtinu siejamas hepatotoksiškumas gali būti B tipo arba individuali paciento nepageidaujama reakcija į vaistą.

Remdamasis pirmiau aprašytais šiuo metu turimais duomenimis, PRAC priėjo prie išvados, kad flupirtinas susijęs su padidėjusia hepatotoksiškumo rizika. Kadangi lig šiol per pirmas dvi gydymo savaites nebuvo užregistruota nė vieno hepatotoksiškumo atvejo (įskaitant atvejus, kai pacientas

---

<sup>4</sup> 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;

miršta arba jam persodinamos kepenys), PRAC priėjo prie išvados, kad flupirtino vartojimo trukmė turi būti apribota iki dviejų gydymo savaičių.

Be to, flupirtino nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems jau anksčiau jiems diagnozuota kepenų liga, arba kartu vartojant kitus vaistus, kurie sukelia vaistų sukeliama kepenų pažeidimą. Be kita ko, gydymo flupirtinu laikotarpiu reikia atidžiai stebėti, t. y. kas savaitę tikrinti paciento kepenų veiklą, o pastebėjus kepenų veiklos sutrikimų simptomų ir požymių, gydymą šiuo vaistu nutraukti.

### **Klinikinis veiksmingumas**

Duomenų apie flupirtino veiksmingumą siekiant palengvinti lėtinį skausmą yra labai nedaug. Dauguma pateiktų tyrimų susiję su skausmo malšinimu vaistą vartojant trumpą laiką, o lėtinio skausmo gydymas dauguma atveju susijęs su ilgalaikiu vaisto vartojimu. Vertinimui pateikti du ilgalaikiai klinikiniai tyrimai (jie atlikti po pirmojo rinkodaros leidimo suteikimo) buvo nekontroliuojami, ir juos atliekant flupirtinas buvo vertinamas, jį vartojant 2–6 mėnesius<sup>5</sup> ir vienus metus<sup>6,7</sup>.

Iš tiesų veiksmingumo tyrimai, kurie buvo atlikti, yra ne ilgesnės kaip 8 savaičių trukmės.

Taip pat PRAC atkreipė dėmesį, jog remiantis dabartinėmis mokslinėmis žiniomis, įskaitant pranešimą dėl skausmingų dirgiklių sukulto skausmo gydymui skirtų vaistinių preparatų klinikinio tyrimo gairių (angl. *Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of nociceptive pain* (CPMP/EWP/612/00)), vertinant lengvo arba vidutinio sunkumo lėtinio nugaros skausmo gydymo veiksmingumą, reikia surinkti ne mažiau kaip 3 mėnesių klinikinių tyrimų duomenis. Tai itin svarbu dėl nugaros skausmo modelio, nes numatytas spontaninės remisijos rodiklis šiuo atveju yra didelis.

Todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino, veiksmingumas gydant lėtinį skausmą yra tik labai nedidelis. Atsižvelgdamas į hepatotoksiškumą ir labai nedidelį veiksmingumą, PRAC priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino, naudoti ir rizikos santykis gydant lėtinį skausmą nebėra teigiamas.

PRAC laikėsi nuomonės, kad atliekant trumpalaikio vartojimo tyrimus, flupirtino veiksmingumas gydant ūmų skausmą buvo bent panašus į palyginamųjų vaistų. PRAC nuomone, esama pakankamai įrodymų, kad pagal ūmaus (skausmingų dirgiklių sukulto) (lengvo, vidutinio stiprumo ir stipraus) skausmo gydymo indikaciją vartojamas flupirtinas yra veiksmingas.

### **Rizikos mažinimo priemonės**

PRAC rekomendavo, taikant rizikos mažinimo priemones, iš dalies pakeisti visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino, informacinius dokumentus. Šiais pakeitimais siekiama į informacinius dokumentus įtraukti informaciją apie vaisto vartojimo trukmės apribojimą iki dviejų gydymo savaičių, apie tai, kad šis vaistas skirtas tik ūmaus skausmo gydymui, ir kad jį vartojant, negalima vartoti kitų analgetikų.

Taip pat, nurodyti, kad siekiant sumažinti su flupirtinu siejamą hepatotoksiškumo riziką, gydymo laikotarpiu reikia atidžiai stebėti kepenų funkciją, ir kad šio vaisto negalima vartoti pacientams,

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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).

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

sergantiems jau anksčiau jiems diagnozuota kepenų liga. Be to, iš klinikinių tyrimų metu nustatyto kepenų, tulžies pūslės ir latakų pažeidimą rodančių žymenų kiekio padidėjimo dažnio matyti, kad šių nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnis yra didesnis, todėl reikia iš dalies pakeisti su tuo susijusią informaciją preparatų informaciniuose dokumentuose.

Tiksli PRAC rekomenduota atitinkamų preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyrių formuluotė pateikiama šios rekomendacijos III priede.

Atsižvelgdamas į hepatotoksiškumo riziką, PRAC laikėsi nuomonės, kad reikia rekomenduoti daugiau rizikos mažinimo priemonių, siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą ūmaus skausmo gydymą.

Taip pat PRAC rekomendavo nustatyti, kad periodiškai atnaujinami saugumo protokolai būtų pateikiami kasmet.

PRAC patvirtino tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DPHC), kuriuo jie bus informuoti apie šios peržiūros rezultatus, visų pirma apribotą indikaciją ir nustatytą ilgiausią gydymo trukmę, ir kuriuo numatoma atkreipti jų dėmesį į hepatotoksiškumo pavojų ir būtinas priemones šiai rizikai sumažinti.

Taip pat PRAC sutarė, kad kartu su rizikos valdymo planu turi būti pateiktas vaistų vartojimo tyrimo, kurio tikslas būtų nustatyti šių vaistinių preparatų išrašymo tipinėje klinikinėje praktikoje ir tipinėse šiuos vaistus išrašančių gydytojų grupėse ypatumus, protokolą.

Be to, PRAC pareikalavo pateikiant rizikos valdymo planą kartu pateikti poregistracinio saugumo tyrimo (PASS), kurio tikslas būtų įvertinti rizikos mažinimo veiklos veiksmingumą, protokolą.

Galiausiai būtina parengti šviečiamąją medžiagą, kad vaistus išrašančius gydytojus ir pacientus būtų galima aiškiai informuoti apie su flupirtinu siejamą hepatotoksiškumo pavojų ir būtinas priemones šiai rizikai sumažinti. PRAC paprašė pateikti šią medžiagą rizikos valdymo plane.

### **Naudos ir rizikos santykis**

Remdamasis pirmiau aprašytais šiuo metu turimais duomenimis, PRAC priėjo prie išvados, kad flupirtinas susijęs su padidėjusia hepatotoksiškumo rizika. Kadangi lig šiol per pirmas dvi gydymo savaites nebuvo užregistruota nė vieno hepatotoksiškumo atvejo (įskaitant atvejus, kai pacientas miršta arba jam persodinamos kepenys), PRAC priėjo prie išvados, kad flupirtino vartojimo trukmė turi būti apribota iki dviejų savaitų. Atsižvelgdamas į tai ir į labai nedidelį flupirtino veiksmingumą gydant lėtinį skausmą, PRAC priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino, naudos ir rizikos santykis gydant lėtinį skausmą nebėra teigiamas.

Dėl ūmaus skausmo gydymo, PRAC rekomendavo pripažinti, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino, nauda tebėra didesnė už hepatotoksiškumo riziką, jeigu gydymas kitais analgetikais (pvz., nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, silpnais opioidais) įtrauktas į kontraindikacijų sąrašą. PRAC parodė išvadą, kad siekiant užtikrinti teigiamą naudos ir rizikos santykį esant šiai indikacijai, gydymą reikia apriboti iki 2 savaitų.

Be to, flupirtino negalima vartoti pacientams, sergantiems jau anksčiau jiems diagnozuota kepenų liga, arba kartu vartojant kitus vaistus, kurie sukelia vaistų sukeliama kepenų pažeidimą. Be kita ko, gydymo flupirtinu laikotarpiu reikia atidžiai stebėti, t. y. kas savaitę tikrinti paciento kepenų veiklą, o pastebėjus kepenų veiklos sutrikimų simptomų ir požymių, gydymą šiuo vaistu nutraukti. Taip pat PRAC sutarė dėl papildomos farmakologinio budrumo veiklos ir rizikos mažinimo priemonių.

## **Bendroji išvada ir rinkodaros leidimų galiojimo sąlygos**

Apsvarstęs visus rinkodaros leidimo turėtojų raštu ir žodžiu pateiktus duomenis, PRAC priėjo prie išvados, kad:

- a. rinkodaros leidimo turėtojų užsakymu turi būti atliktas poregistracinis saugumo tyrimas ir kontrolinis šio tyrimo rezultatų vertinimas;
- b. rinkodaros leidimo turėtojai turi įgyvendinti rizikos mažinimo priemones;
- c. reikia pakeisti rinkodaros leidimo sąlygas.

PRAC laikėsi nuomonės, kad reikia parengti tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), siekiant informuoti juos apie šios peržiūros rezultatus.

PRAC taip pat rekomendavo, kad rinkodaros leidimo turėtojas per tam tikrą terminą pateiktų išsamų rizikos valdymo planą (RVP). Taip pat rizikos valdyme plane turi būti pateiktas vaistų vartojimo tyrimo, kurio tikslas būtų nustatyti šių vaistinių preparatų išrašymo tipinėje klinikinėje praktikoje ir tipinėse šiuos vaistus išrašančių gydytojų grupėse ypatumus bei įvertinti pagrindines jų išrašymo priežastis, protokolas.

PRAC priėjo prie išvados, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra flupirtino, rizikos ir naudos santykis gydant ūmų skausmą tebėra teigiamas, jeigu bus nustatyti apribojimai, įspėjimai ir padaryti kiti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, taip pat vykdoma papildoma farmakologinio budrumo veikla ir taikomos papildomos rizikos mažinimo priemonės, dėl kurių buvo sutarta.

Dėl lėtinio skausmo gydymo, PRAC priėjo prie išvados, kad pagal šią indikaciją vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino, naudos ir rizikos santykis nebėra teigiamas.

## **PRAC rekomendacijos pagrindas**

Kadangi

- PRAC apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino;
- PRAC peržiūrėjo visus turimus klinikinių ir neklinių tyrimų, epidemiologinių tyrimų, spontaninių pranešimų ir paskelbtos literatūros duomenis apie vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino, saugumą ir veiksmingumą, taip pat suinteresuotųjų šalių pateiktą informaciją, ypač susijusią su hepatotoksiškumo rizika;
- PRAC nuomone, su saugumu susiję duomenys patvirtina, jog gydymą tęsiant ilgiau kaip 2 savaites, kyla didesnė hepatotoksiškumo, įskaitant mirtimi arba kepenų persodinimu pasibaigusius atvejus, rizika;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino, veiksmingumas gydant lėtinį skausmą yra tik labai nedidelis. Atsižvelgdamas į hepatotoksiškumą ir labai nedidelį veiksmingumą, PRAC priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino, naudos ir rizikos santykis gydant lėtinį skausmą nebėra teigiamas;
- PRAC padarė išvadą, kad atsižvelgiant į šiuo metu turimus saugumo duomenis, siekiant išsaugoti teigiamą vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino, naudos ir rizikos santykį gydant ūmų skausmą, gydymo jais trukmę reikia apriboti iki 2 savaičių ir neleisti jų

vertoti pacientams, sergantiems jau anksčiau jiems diagnozuota kepenų liga. Be to, po kiekvienos gydymo savaitės reikia patikrinti pacientų kepenų veiklą ir pastebėjus kepenų veiklos sutrikimų požymių, nutraukti gydymą;

- taip pat PRAC priėjo prie išvados, kad reikia įgyvendinti daugiau rizikos mažinimo priemonių, pvz., išplatinti informaciją pacientams ir sveikatos priežiūros specialistams. Buvo sutarta dėl tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams ir jo išplatavimo terminų ir kad reikia atlikti poregistracinį saugumo tyrimą bei vaistų vartojimo tyrimą;

dėl šių priežasčių PRAC padarė išvadą, kad vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino, naudos ir rizikos santykis gydant lėtinį skausmą nėra teigiamas.

PRAC priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino, rizikos ir naudos santykis gydant ūmų skausmą tebėra teigiamas, jeigu bus nustatyti apribojimai, kontraindikacijos, įspėjimai ir padaryti kiti preparato informacinių dokumentų pakeitimai bei taikomos papildomos rizikos mažinimo priemonės, dėl kurių buvo sutarta.

Vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 107j straipsnio 3 dalimi, PRAC, daugumos pritarimu, pateikė tokias rekomendacijas:

- a. rinkodaros leidimo turėtojų užsakymu turi būti atliktas poregistracinis saugumo tyrimas bei kontrolinis šio tyrimo rezultatų vertinimas, taip pat vaistų vartojimo tyrimas (žr. IV priedą „Rinkodaros leidimų galiojimo sąlygos“);
- b. rinkodaros leidimo turėtojai turi įgyvendinti rizikos mažinimo priemones;
- c. reikia pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino, (žr. I priedą) rinkodaros leidimų sąlygas (vadovaujantis III priede išdėstytais preparato informacinių dokumentų pakeitimais).

## **2. Išsamus PRAC rekomendacijos ir cmd(h) nuomonės skirtumų paaiškinimas**

Peržiūrėjusi PRAC rekomendaciją, CMD(h) sutiko su bendromis mokslinėmis išvadomis ir rekomendacijos pagrindu. Tačiau CMD(h) laikėsi nuomonės, jog būtina pakeisti pasiūlytą pakuotės lapelio 2 skyriaus formuluotę, kad būtų tiksliai atsižvelgta į PRAC rekomenduotus preparato charakteristikų santraukos 4.3 skyriaus „Kontraindikacijos“ pakeitimus.

Todėl CMD(h) iš dalies pakeitė šio skyriaus formuluotę taip:

### **2. Kas žinotina prieš vartojant <preparato pavadinimas>**

*[Toliau pateikiamą formuluotę reikia įtraukti į atitinkamus skyrius.]*

#### **[Geriamieji preparatai ir žvakutės]**

**<Preparato pavadinimas> vartoti negalima:**

- sergant jau anksčiau diagnozuota kepenų liga;
- sergant alkoholizmu;
- jei tuo pat metu vartojami kiti vaistiniai preparatai, kurie sukelia vaistų sukeliama kepenų pažeidimą.

#### **[Švirkščiamasis tirpalas (švirkšti į raumenis)]**

**<Preparato pavadinimas> vartoti negalima:**

- sergant jau anksčiau diagnozuota kepenų liga;
- sergant alkoholizmu;

- jei tuo pat metu vartojami kiti vaistiniai preparatai, kurie sukelia vaistų sukeliama kepenų pažeidimą.  
[...]

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### ***[Visų farmacinių formų preparatai]***

Gydymo <preparato pavadinimas> laikotarpiu gydytojas kas savaitę tikrins jūsų kepenų veiklą, nes taikant flupirtino terapiją užregistruojama padidėjusio kepenų fermentų kiekio, hepatito ir kepenų nepakankamumo atvejų. Nustatęs kepenų veiklos tyrimų rezultatų nukrypimų nuo normos, jūsų gydytojas paprašys, kad jūs nedelsdamas nustotumėte vartoti <preparato pavadinimas>.

Gydymo <preparato pavadinimas> laikotarpiu pastebėję simptomus, kurie gali būti kepenų pažeidimo požymis, (pvz., sumažėjusį apetitą, pykinimą, vėmimą, nemalonų jausmą juosmens srityje, nuovargį, patamsėjusią šlapimo spalvą, geltą, niežėjimą, <preparato pavadinimas> nebevertokite ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu tokie simptomai pasireikštų.  
[...]

### **CMD(h) nuomonė**

Apsvarsčiusi PRAC 2013 m. birželio 13 d. rekomendaciją pagal Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsnio 1 ir 2 dalis, CMD(h) sutarė dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flupirtino, rinkodaros leidimų sąlygų keitimo; atitinkami preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyriai pateikiami III priede, o rinkodaros leidimams taikomos IV priede nustatytos sąlygos.