

23 maart 2018
EMA/153044/2018

Intrekking van pijnstiller flupirtine onderschreven

Er bleven meldingen komen van ernstige leverproblemen ondanks eerdere beperkingen van het gebruik

De CMD(h)¹ heeft de aanbeveling van het EMA om de vergunning voor het in de handel brengen voor de pijnstiller flupirtine in te trekken onderschreven vanwege het risico op ernstige leverschade. Dit betekent dat het geneesmiddel niet langer verkrijgbaar zal zijn.

De aanbeveling van het EMA was de uitkomst van een beoordeling van geneesmiddelen die flupirtine bevatten. Deze procedure werd gestart omdat er meldingen bleven komen van leverproblemen, zelfs nadat in [2013](#) maatregelen waren genomen om dit risico te beheersen. Zo werd het gebruik van flupirtine beperkt tot twee weken bij patiënten met acute pijn die geen andere pijnstillers konden gebruiken en moesten tijdens de behandeling wekelijks leverfunctietests worden uitgevoerd.

Bij de beoordeling door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het EMA werd gekeken naar de beschikbare gegevens, waaronder gegevens van onderzoeken naar de naleving in de klinische praktijk van de beperkingen van 2013. Er werden ook gevallen van ernstige leverschade beoordeeld die sinds de evaluatie van 2013 waren gemeld.

De CMD(h) was het eens met de conclusie van het PRAC dat de in 2013 ingevoerde beperkingen niet voldoende zijn nageleefd en dat zich nog steeds gevallen van ernstige leverschade, waaronder leverfalen, voordeden. Daarnaast konden er geen verdere maatregelen worden getroffen die de naleving van de beperkingen zouden verbeteren of het risico op leverproblemen afdoende zouden verminderen.

De CMD(h) was het er derhalve mee eens dat patiënten die flupirtine bevattende geneesmiddelen gebruiken blootgesteld zouden blijven worden aan ernstige risico's die groter zijn dan de voordelen ervan. Om de volksgezondheid te beschermen, onderschreef de CMD(h) de aanbeveling van het PRAC om de handelsvergunningen van geneesmiddelen die flupirtine bevatten in te trekken.

Informatie voor patiënten

- Geneesmiddelen die flupirtine bevatten werden maximaal twee weken gebruikt voor de behandeling van acute (kortdurende) pijn bij volwassenen die geen andere pijnstillers (zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) en zwakke opioïden) kunnen gebruiken.

¹ De CMD(h) is een regelgevende instantie op het gebied van geneesmiddelen waarin de lidstaten van de Europese Unie, IJsland, Liechtenstein en Noorwegen vertegenwoordigd zijn.



- Deze geneesmiddelen worden in de EU momenteel uit de handel genomen vanwege het risico op ernstige leverschade.
- In 2013 werden strenge maatregelen ingevoerd om dit risico te beperken maar deze werden niet op voldoende grote schaal in de praktijk gebracht en er bleven meldingen komen van leverschade. Daarnaast konden geen verdere maatregelen worden getroffen die het risico op leverproblemen zouden verminderen.
- Sinds 2013 zijn er gevallen van ernstige leverschade na het gebruik van flupirtine gemeld, waaronder 23 gevallen van acuut leverfalen (plotseling verlies van leverfunctie), waarvan enkele fataal waren of tot transplantatie leidden.²
- Er zijn alternatieve behandelingsopties beschikbaar.
- Patiënten die vragen hebben, dienen contact op te nemen met hun arts.

Informatie voor professionele zorgverleners

- Geneesmiddelen die flupirtine bevatten worden in de EU momenteel uit de handel genomen vanwege het risico op ernstige leverschade.
- In 2013 ingevoerde beperkingen, waaronder beperking van het gebruik van flupirtine tot twee weken en regelmatige controle van de leverfunctie, zijn in de klinische praktijk niet voldoende nageleefd. Het gebruik van geneesmiddelen die flupirtine bevatten is weliswaar afgenomen, maar de ingevoerde maatregelen zijn niet effectief geweest bij het beperken van het risico.
- Daarnaast konden er geen verdere maatregelen worden getroffen die de naleving van de beperkingen zouden verbeteren of het risico op leverproblemen afdoende zouden verminderen.
- Professionele zorgverleners dienen alternatieve behandelingen voor patiënten te overwegen.
- Professionele zorgverleners in de EU-lidstaten waar flupirtine in de handel wordt gebracht ontvangen een brief met uitgebreide informatie over de gepaste maatregelen die moeten worden genomen evenals de datum vanaf wanneer het geneesmiddel niet langer verkrijgbaar zal zijn.
- Sinds 2013 zijn er gevallen van ernstige leverschade na het gebruik van flupirtine gemeld, waaronder 23 gevallen van acuut leverfalen, waarvan enkele fataal waren of tot transplantatie leidden.² De reacties zijn onvoorspelbaar en het is niet precies bekend op welke wijze flupirtine leverschade veroorzaakt.
- Uit zes observationele onderzoeken kwam naar voren dat de maatregelen die werden ingevoerd om het risico op hepatotoxiciteit tot een minimum te beperken, niet werden nageleefd.

Meer over het geneesmiddel

Flupirtine is een geneesmiddel dat gedurende maximaal twee weken wordt gebruikt voor de behandeling van acute (kortdurende) pijn bij patiënten die geen andere pijnstillers zoals opioïden of niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) kunnen gebruiken. Flupirtine werkt als

² Deze gevallen werden tussen april 2013 en december 2017 gemeld in de Europese database van rapporten over vermoedelijke bijwerkingen van geneesmiddelen (EudraVigilance).

'selectieve opener van neuronale kaliumkanalen'. Dit betekent dat het de kaliumkanalen (specifieke poriën op zenuwcellen) opent. De opening van deze kanalen leidt tot een verlaging van de overmatige elektrische activiteit die tot veel pijn leidt.

Geneesmiddelen die flupirtine bevatten zijn sinds de jaren 1980 toegelaten en zijn momenteel verkrijgbaar in de volgende EU-lidstaten: Duitsland, Estland, Letland, Litouwen, Luxemburg, Polen, Portugal en Slowakije. Ze zijn verkrijgbaar onder verschillende handelsnamen en in verschillende formuleringen.

Meer over de procedure

De beoordeling van flupirtine werd op 26 oktober 2017 op verzoek van Duitsland in gang gezet krachtens [Artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG](#).

De beoordeling werd eerst uitgevoerd door het raadgevend Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité dat verantwoordelijk is voor de evaluatie van veiligheidskwesties voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, dat een aantal aanbevelingen deed. De aanbevelingen van het PRAC werden toegezonden aan de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)), die op 21 maart 2018 een standpunt bepaalde. De CMD(h) is een orgaan waarin de lidstaten van de EU alsook IJsland, Liechtenstein en Noorwegen vertegenwoordigd zijn. De groep is verantwoordelijk voor het waarborgen van geharmoniseerde veiligheidsnormen voor geneesmiddelen die in de hele EU zijn toegelaten via nationale procedures.

Omdat het standpunt van de CMD(h) met algemene stemmen werd bereikt, zal het door de lidstaten waar de geneesmiddelen zijn toegelaten direct ten uitvoer worden gebracht volgens een overeengekomen tijdschema.