

II lisa

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused
vastavalt sätestatud tingimustele ning ravimiohutuse riskihindamise
nõuandekomitee soovitusel kõrvalekallete üksikasjalik selgitus**

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused vastavalt sätestatud tingimustele ning ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee soovitusel kõrvalekallete üksikasjalik selgitus

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm (CMDh) arutas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee 13. juuni 2013. aasta soovitus flupirtiini sisaldavate ravimite kohta.

1. Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee teostatud flupirtiini sisaldavate ravimite teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Flupirtiin on selektiivne kaaliumikanalite avaja närvirakumembraanis (SNEPCO), mis toimib sel teel, et vähendab närvirakkude ülemäärast elektrilist aktiivsust, mis on paljude valuseisundite põhjus. See toimib ka N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) retseptorite funktsionaalse antagonistina.

Flupirtiiniil on Euroopa Liidus müügiluba 1984. aastast ägeda ja kroonilise valu (nt valulik lihaspinge, pingepeavalud, vähivalu, düsmenorröa, traumade ja vigastuste ning ortopeediliste operatsioonide järgne valu) raviks alternatiivina opioididele ja mittesteroidsetele põletikuvastastele ravimitele (NSAID).

Flupirtiini turustatakse 100 mg toimeainet kiiresti vabastavate kapslitena, 400 mg modifitseeritud vabanemisega tablettidena, 75 mg ja 150 mg ravimküünaldena ning süstelahusena (100 mg). Üldkokkuvõttes on suukaudsed ja rektaalsed ravimvormid näidustatud ägeda ja kroonilise valu raviks ning süstitav ravimvorm on näidustatud ägeda valu (nt postoperatiivne valu) lühiaegseks raviks. Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) suukaudse flupirtiini arvestuslik päevadoos (APD) on 400 mg. Maksimaalne ööpäevane annus ei tohi ületada 600 mg. Üldiselt peab arst ravi kestuse igale patsiendile individuaalselt määrama.

Flupirtiini sisaldavatel ravimitel on praegu üksnes retseptiravimitena müügiload 11 Euroopa Liidu liikmesriigis: Bulgaarias, Eestis, Itaalias, Leedus, Lätis, Poolas, Portugalis, Rumeenias, Saksamaal, Slovakkias ja Ungaris. 100 mg toimeainet kiiresti vabastavaid kapsleid turustatakse kõigis eespool nimetatud liikmesriikides. Ülejäänud annused ja ravimvormid on saadaval üksnes Saksamaal.

Flupirtiini kasutamine on kõige ulatuslikum Saksamaal ja see on järjekindlalt suurenenud 7,9 miljonilt APD-lt 2001. aastal 28,1 miljoni APD-ni 2011. aastal. 2007. aastast on ravimi enim väljakirjutatud ravimvorm Euroopa Liidus 400 mg modifitseeritud vabanemisega tabletid, ehkki sellel on müügiluba üksnes Saksamaal.

Saksamaa pädev asutus (BfArM) on flupirtiini kasutamisega seoses kindaks teinud üha suureneva maksatoksilisuse reaktsioonide (tõenäoliselt idiosünkraatilised reaktsioonid) arvu. Müügiloa andmise järgselt on kokku teatatud 330 maksa ja sapiteede häirest, millest 49 juhul oli tegemist maksapuudulikkusega ning 15 juhtu lõppesid surmaga või vajasis maksasiirdamist. Avaldatud kliinilistes uuringutes ei ole maksapuudulikkust täheldatud. Samas on kolmes avaldatud uuringus^{1,2,3} leitud maksa transaminaaside sisalduse suurenemist vastavalt 3%-l, 31%-l ja 58,6%-l flupirtiiniga

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.

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.

ravitud patsientidest. Veel ühes artiklis⁴ on kirjeldatud kuut flupirtiini põhjustatud maksakahjustuse juhtu, kusjuures ühel juhul tuli teha maksasiirdamine.

Eespool kirjeldatud ohutusprobleemide tõttu ning võttes arvesse olemasolevaid tõendeid flupirtiini efektiivsuse kohta kroonilise ja ägeda valu ravis, otsustas BfArM, et flupirtiini kasulikkuse ja riski suhe ei ole kroonilise valu ravis soodne ning on ägeda valu ravis soodne üksnes juhul, kui võetakse tõhusaid riskivähendusmeetmeid (nt ravi piiratud kestus, hoolikas maksafunktsiooni jälgimine). Seetõttu algatas BfArM 28. veebruaril 2013 Euroopa Liidus kiireloomulise menetluse vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 107i.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee vaatas läbi müügiloo hoidjate ja teiste sidusrühmade esitatud andmed, mis pärinesid kliinilistest ja mittekliinilistest uuringutest, epidemioloogilistest uuringutest, spontaansetest kõrvaltoimete teatistest ja kirjanduses avaldatud artiklitest.

Kokku on alates 1999. aastast flupirtiini sisaldavate ravimitega ravitud 11,8 miljonit patsienti.

Kliiniline ohutus

Flupirtiini turuliidrist müügiloo hoidja ohutusandmebaasi andmetel on kuni 28. märtsini 2013 kokku teatatud 570 tõsisest (421) ja mittetõsisest (149) flupirtiiniga seotud maksareaktsioonist. Enamik teateid olid seotud maksaensüümide sisalduse suurenemise, kollatõve, hepatiidi ja maksapuudulikkusega.

Maksaga seotud reaktsioonidest teavitamise määr flupirtiini kasutamisel (sõltumata põhjuslikust seosest) on 15,2 juhtu 100 000 patsiendiaasta kohta (põhineb 893 000 patsiendiaasta pikkusel ravimi ekspositsioonil).

Ajavahemikus 1999. aastast kuni märtsini 2013 on spontaansete kõrvaltoimete teatiste ja kirjanduses avaldatud andmete alusel kokku kindlaks tehtud 136 flupirtiiniga seotud maksa ravimkahjustuse juhtu (maksa ravimkahjustus, maksanekroos, maksapuudulikkus, sh surmaga lõppenud juhud), sealhulgas 15 surmaga lõppenud juhtu.

Spontaansete kõrvaltoimete teatiste põhjal jagunes aeg maksakahjustuse tekkeni võrdselt nelja järgmise kategooria vahel (kõik 25% juhtudest): pärast 2–3 nädalat, 3–8 nädalat, 8–13 nädalat ja pärast 13. nädalat (teave maksakahjustuse tekkeaja kohta oli olemas 35 juhul kokku 49 juhust). Maksasiirdamist vajanud või surmaga lõppenud juhte maksapuudulikkuse tõttu täheldati 25% juhtudest pärast 3...5-nädalast ravi ja ülejäänud juhtudel pärast 60-päevast ravi (vastav teave on olemas ainult 8 juhu kohta kokku 15 surmajuhust).

Kirjanduse andmed ja randomiseeritud kliiniliste uuringute^{1,2,3,4} andmed näitasid flupirtiinraviga seotud maksa ja sapiteede kahjustusele viitavate markerite halvenemist. Flupirtiinraviga potentsiaalselt seotud juhtudel, kui olid olemas andmed ravi taasalustamise kohta, tekkisid sümptomid uuesti või halvenesid 93% juhtudest. Siinjuures on oluline märkida, et enamikul neist juhtudest said patsiendid kaasuvalt ravimeid, mis võivad põhjustada soovimatuid maksareaktsioone, ja et COX-2 inhibiitorite või NSAIDide kombineerimine flupirtiiniga võib maksa- ja sapiteedega seotud reaktsioonide raskusastet oluliselt suurendada.

Komitee märkis, et kliiniliste ja histoloogiliste tunnuste alusel võib flupirtiini põhjustatud maksatoksilisus olla immuunvahendatud ning flupirtiinraviga seotud maksatoksilisus võib olla B-tüüpi ehk idiosünkraatiline ravimi kõrvaltoime.

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.

Eelnimetatud praegu kättesaadavate andmete alusel otsustas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et flupirtiini on seotud suurenenud maksatoksilisuse riskiga. Et seni ei ole esimese kahe ravinädala jooksul teatatud maksatoksilisuse juhtudest, sh surmaga lõppenud juhtudest või maksasiirdamist vajanud juhtudest, otsustas komitee, et flupirtiinravi kestus tuleb piirata maksimaalselt kahe nädalaga.

Lisaks sellele ei ole ravi flupirtiiniga soovitatav patsientidel, kellel on maksahaigus, ega samaaegselt koos teiste ravimitega, mis teadaolevalt võivad maksa kahjustada. Flupirtiinravi ajal tuleb hoolikalt (st iganädalaselt) jälgida maksafunktsiooni ning maksahäiretele viitavate sümptomite või signaalide tekkel ravi katkestada.

Kliiniline efektiivsus

Flupirtiini efektiivsuse andmed kroonilise valu korral on väga piiratud. Enamik esitatud uuringutest käsitles ainult selle lühiaegset kasutamist valu raviks, samas kui kroonilise valu korral tuleb ravimit enamasti kasutada pika aja vältel. Kaks esitatud pikaajalist kliinilist uuringut (mis tehti pärast esialgse müügiloo väljaandmist) olid kontrollimata uuringud, milles flupirtiini kasutati 2–6 kuu vältel⁵ ja ühe aasta vältel^{6,7}.

Olemasolevad efektiivsusuuringud keetsid maksimaalselt 8 nädalat.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee märkis ka, et praeguste teaduslike juhendmaterjalide, sh notsitseptiivse valu raviks ettenähtud ravimite kliinilise uurimise juhendi (CPMP/EWP/612/00) kohaselt on mõõduka tugevusega kuni tugeva kroonilise seljavalu korral vajalikud vähemalt kolme kuu kliinilised andmed. See on eriti oluline alaseljavalu mudeli korral, millele on omane kõrge spontaanse remissiooni määr.

Seetõttu otsustas komitee, et flupirtiini sisaldavate ravimite efektiivsus kroonilise valu ravis on väga väike. Võttes arvesse maksatoksilisust ja väga vähest efektiivsust, otsustas komitee, et flupirtiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe kroonilise valu ravis ei ole enam soodne.

Komitee leidis, et lühiaegse kasutamise uuringutes oli flupirtiini efektiivsus ägeda valu ravis vähemalt sarnane võrdlusravimitele. Komitee otsustas seetõttu, et flupirtiini efektiivsusandmed ägeda (notsitseptiivse) valu (nõrk, mõõdukas ja tugev valu) näidustusel on piisavad.

Riskivähendusmeetmed

Ühe osana riskivähendusmeetmetest soovitas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee muuta kõigi flupirtiini sisaldavate ravimite ravimiteavet. Selle muudatuse eesmärk on kajastada ravimi kasutamise aja piiramist maksimaalselt kahe nädalaga, mis reaalselt tähendab kasutamist üksnes ägeda valu ravis ja juhul, kui muud analgeetikumid on vastunäidustatud.

Et vähendada flupirtiiniga seotud maksatoksilisuse riski, tuleb ravi ajal maksafunktsiooni hoolikalt jälgida ning ravimi kasutamine on vastunäidustatud maksahaigusega patsientidel. Lisaks sellele on kliinilistes uuringutes sageli täheldatud maksa ja sapiteede funktsiooniga seotud markerite sisalduse

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.

suurenemist, mis viib ravimi kõrvaltoimete suurema esinemissageduseni, mistõttu on vaja muuta ravimiteavet ka sellega seoses.

Komitee soovitatud ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavate lõikude täpne sõnastus on käesoleva soovitusel III lisas.

Maksatoksilisuse riski kohta otsustas komitee, et on vaja soovitada riskivähendamise lisameetmeid, et tagada ravimi ohutu ja tõhus kasutamine ägeda valu ravis.

Komitee soovitas samuti, et perioodilised ohutusaruanded tuleb esitada igal aastal.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee kiitis heaks ka tervishoiutöötajate teatise, et teavitada neid käesoleva hindamise tulemustest, eriti flupirtiini kasutusnäidustuste piiramisest, maksimaalse kasutusaja lühendamisest ning suuremast maksatoksilisuse riskist ja selle riski vähendamiseks vajalikest meetmetest.

Komitee otsustas samuti, et koos ravimikasutusüriku protokolliga tuleb esitada riskijuhtimisplaan, et kirjeldada ravimi väljakirjutamise tavaid flupirtiini tüüpilise kliinilise kasutamise korral representatiivse arstide valimi poolt.

Veel nõudis komitee, et koos riskijuhtimisplaaniga tuleb esitada müügilooajärgse ohutusüriku (PASS-üriku) protokoll, et hinnata riskivähendusmeetmete efektiivsust.

Vaja on koostada ka koolitusmaterjalid, et teavitada arste ja patsiente flupirtiiniga seotud maksatoksilisuse riskist ja selle riski vähendamise meetmetest. Need materjalid tuleb komitee nõudel esitada koos riskijuhtimisplaaniga.

Kasulikkuse ja riski suhe

Eespool kirjeldatud praegu kättesaadavate andmete alusel otsustas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et flupirtiin on seotud suurenenud maksatoksilisuse riskiga. Et seni ei ole esimese kahe ravinädala jooksul teatatud maksatoksilisuse juhtudest, sh surmaga lõppenud juhtudest või maksasiirdamist vajanud juhtudest, siis otsustas komitee, et flupirtiinravi kestus tuleb piirata maksimaalselt kahe nädalaga. Võttes arvesse maksatoksilisust ja väga vähest efektiivsust kroonilise valu ravis, otsustas komitee, et flupirtiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe kroonilise valu ravi korral ei ole enam soodne.

Ägeda valu ravi kohta leidis komitee, et flupirtiini kasulikkus on jätkuvalt suurem kui maksatoksilisuse risk, kui ravi teiste analgeetikumidega (nt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid või nõrgad opioidid) on vastunäidustatud. Selleks et säilitada soodne kasulikkuse ja riski suhe kõnealusel näidustusel, tuleb komitee otsuse alusel piirata ravi kestus maksimaalselt kahe nädalaga.

Lisaks sellele on ravi flupirtiiniga vastunäidustatud patsientidel, kellel on maksahaigus, või samaaegselt koos teiste ravimitega, mis teadaolevalt võivad põhjustada maksa ravimkahjustuse. Flupirtiinravi ajal tuleb hoolikalt (st iganädalaselt) jälgida maksafunktsiooni ning maksahäirete viitavate sümptomite või signaalide tekkel ravi katkestada. Veel leppis komitee kokku täiendavates ravimiohutuse järelevalve tegevustes ning riskivähendamise lisameetmetes.

Üldine järeldus ja müügilubade tingimused

Võttes arvesse kõiki müügiloo hoidjate esitatud kirjalikke ja suulisi selgitusi, otsustas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et:

- a. müügiloo hoidjad peavad spondeerima müügilooajärgset ohutusuuringut koos uuringu tulemuste järelhindamisega;
- b. müügiloo hoidjad peavad võtma riskivähendusmeetmeid;
- c. müügilubasid tuleb muuta.

Komitee otsustas, et arstidele tuleb saata tervishoiutöötajate teatis, et teavitada neid käesoleva hindamise tulemustest.

Samuti soovitas komitee, et müügiloo hoidjad esitaksid kindlaksmääratud ajavahemiku jooksul täieliku riskijuhtimisplaani. Koos riskijuhtimisplaaniga tuleb esitada ravimikasutusuuringu protokoll, mille eesmärk on neid ravimeid väljakirjutavate arstide representatiivsetes gruppides paremini kirjeldada nende ravimite väljakirjutamise praktikat tavapärase kliinilise kasutamise kontekstis ja hinnata peamisi ravimite väljakirjutamise põhjuseid.

Komitee otsustas, et flupirtiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ägeda valu ravi korral on jätkuvalt soodne, kui ravimiteabesse viiakse sisse piirangud, hoiatused ja muud muudatused ning kui rakendatakse kokkulepitud täiendavaid ravimiohutuse järelevalve tegevusi ja riskivähendamise lisameetmeid.

Komitee otsustas, et kroonilise valu ravis ei ole flupirtiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe enam soodne.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee soovitusel alused

Võttes arvesse, et

- komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohast menetlust seoses flupirtiini sisaldavate ravimitega;
- komitee vaatas läbi kõik flupirtiini sisaldavate ravimite kättesaadavad ohutus- ja efektiivsusandmed, mis pärinesid kliinilistest ja mittekliinilistest uuringutest, epidemioloogilistest uuringutest, spontaansetest ravimi kõrvaltoimete teatistest, avaldatud artiklitest, ning samuti sidusrühmade esitatud andmed, eelkõige maksatoksilisuse riski kohta;
- komitee on arvamusel, et esitatud ohutusandmete alusel on tõendatud suurenenud maksatoksilisuse risk ravimi kasutamisel pikema aja vältel kui 2 nädalat, sealhulgas surmajuhtude ja maksasiirdamist vajavate juhtude risk;
- komitee leidis, et flupirtiini sisaldavate ravimite efektiivsus kroonilise valu ravis on väga väike. Võttes arvesse maksatoksilisust ja väga vähest efektiivsust, järeldas komitee, et flupirtiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe kroonilise valu ravis ei ole enam soodne;
- komitee järeldas praegu kättesaadavate ohutusandmete alusel, et säilitamiseks soodsat kasulikkuse ja riski suhet ägeda valu ravis, tuleb piirata flupirtiini sisaldavate ravimitega tehtava ravi kestus maksimaalselt kahe nädalaga. Lisaks sellele peab flupirtiinravi olema vastunäidustatud patsientidel, kellel on maksahaigus. Flupirtiinravi ajal tuleb iganädalaselt jälgida maksafunktsiooni ning maksaprobleemidele viitavate sümptomite või signaalide tekkel ravi katkestada.

- komitee järeldas samuti, et tuleb võtta riskivähendamise lisameetmeid, nt teave patsientidele ja arstidele. Komitee kiitis heaks tervishoiutöötajate teatise koos selle levitamise ajakavaga ning nõudis, et tuleb teha müügiloajärgne ohutusuring ja ravimikasutusuuring.

Seetõttu järeldas komitee vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 116, et flupirtiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe kroonilise valu ravis ei ole soodne.

Komitee järeldas, et flupirtiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ägeda valu ravis on jätkuvalt soodne, kui ravimiteabesse viiakse sisse piirangud, vastunäidustused, hoiatused ja muud muudatused ning võetakse riskivähendamise lisameetmeid.

Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107j lõike 3 kohaselt soovitab ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee häälteenamusega, et:

- müügiloa hoidjad peavad spondeerima müügiloajärgset ohutusuringut koos uuringu tulemuste järelhindamisega ja ravimikasutusuuringut (vt IV lisa – müügilubade tingimused);
- müügiloa hoidjad peavad võtma riskivähendusmeetmeid;
- flupirtiini sisaldavate ravimite (vt I lisa) müügilubasid tuleb muuta (vastavalt III lisas esitatud ravimiteabe muudatustele).

2. Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee soovitusel kõrvalkallete üksikasjalik selgitus

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee soovitusel, nõustub inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koostööst rühm üldiste teaduslike järelduste ja soovitusel alustega. Siiski otsustas koostööst rühm, et pakendi infolehe lõigu 2 sõnastust tuleb muuta, et see vastaks täpsemalt komitee soovitatud muudatustele ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.3 „Vastunäidustused”.

Seetõttu muutis koostööst rühm nimetatud lõigu sõnastust järgmisel:

2. Mida on vaja teada enne X-i <võtmist> <kasutamist>

[Allolev sõnastus tuleb lisada asjakohastesse lõikudesse.]

[Suukaudsed ravimvormid ja ravimküünlad]

Ärge <võtke> <kasutage> X-i:

- kui teil on mõni maksahaigus;
- kui te kannatate alkoholismi all;
- kui te kasutate samaaegselt mõnda teist ravimit, mis teadaolevalt võib põhjustada maksa ravimkahjustuse.

[Süstelahused (intramuskulaarne)]

Ärge <võtke> <kasutage> X-i:

- kui teil on mõni maksahaigus;
- kui te kannatate alkoholismi all;
- kui te kasutate samaaegselt mõnda teist ravimit, mis teadaolevalt võib põhjustada maksa ravimkahjustuse.

[...]

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

[Kõik ravimvormid]

Ravi ajal <X-iga> kontrollib arst iganädalaselt teie maksafunktsiooni, sest ravi korral flupirtiiniga on teatatud maksaensüümide sisalduse suurenemisest, hepatiidist ja maksapuudulikkusest. Kui maksafunktsiooni testides leitakse normist kõrvalekaldeid, siis palub arst teil <X-i> võtmine/kasutamine kohe lõpetada.

Kui teil tekivad ravi ajal <X-iga> mis tahes sümptomid, mis võivad viidata maksakahjustusele (näiteks isutus, iiveldus, oksendamine, ebamugavustunne kõhus, jõuetus, tumeda värvusega uriin, kollatõbi, nahasügelus), siis lõpetage <X-i> võtmine/kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole.
[...]

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma otsus

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee 13. juuni 2013. aasta soovitusega , jõudis kooskõlastusrühm direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k lõigete 1 ja 2 kohaselt otsusele, et flupirtiini sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi tuleb muuta. Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavad lõigud on esitatud III lisas ja müügiloa tingimused IV lisas.