

II pielikums

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecību izmaiņām
saskaņā ar nosacījumiem un detalizētu *PRAC* ieteikumu skaidrojumu**

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņām saskaņā ar nosacījumiem un detalizētu PRAC ieteikumu skaidrojumu

CMDh izskatīja turpmāk sniegto 2013. gada 13. jūnija PRAC ieteikumu attiecībā uz flupirtīnu saturošām zālēm.

1. Flupirtīnu saturošo zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Flupirtīns ir selektīvs neironu kālija kanālu atvērējs (*SNEPCO*), kas darbojas, samazinot pārmērīgu elektrisko aktivitāti, kas izraisa dažādas sāpes. Tas darbojas arī funkcionāli kā N-metil-D-aspartāta (NMDA) receptoru antagonists.

Eiropas Savienībā tas ir reģistrēts kopš 1984. gada kā alternatīvs pretsāpju līdzeklis opioīdiem un nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) akūtu un hronisku sāpju (piemēram, sāpīgs muskuļu saspringums, spriedzes galvassāpes, vēža izraisītās sāpes, dismenoreja un sāpes pēc traumas vai ortopēdiskas operācijas vai ievainojuma) ārstēšanai.

Flupirtīns ir pieejams kā 100 mg tūlītējās darbības kapsulas, 400 mg ilgstošās darbības tabletes, 75 mg un 150 mg svecītes un kā šķīdums injekcijām (100 mg). Perorālās un supozitoriju zāļu formas ir paredzētas akūtu un hronisku sāpju ārstēšanai, bet injicējamā forma ir indicēta īslaicīgai lietošanai akūtu sāpju, piemēram, pēcoperācijas sāpju gadījumā. PVO noteica, ka flupirtīna dienas deva (*DDD*) iekšķīgai lietošanai ir 400 mg. Maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 600 mg. Kopumā ārstēšanas ilgumu zāļu izrakstītājs nosaka individuāli.

Flupirtīna saturošās zāles šobrīd ir apstiprinātas 11 Eiropas Savienības dalībvalstīs tikai kā recepšu zāles: Bulgārijā, Igaunijā, Vācijā, Ungārijā, Itālijā, Latvijā, Lietuvā, Polijā, Portugālā, Rumānijā un Slovākijā. 100 mg tūlītējās darbības cietās kapsulas ir pieejamas visās dalībvalstīs. Citas devas un zāļu formas ir pieejamas tikai Vācijā.

Visvairāk pacientu flupirtīnu lietoja Vācijā, un tā patēriņš stabili pieauga no 7,9 miljoniem *DDD* 2001. gadā līdz 28,1 miljoniem *DDD* 2011. gadā. Lai gan 400 mg ilgstošās darbības tabletes ir reģistrētas tikai Vācijā, šī ir visvairāk izrakstītā zāļu forma Eiropas Savienībā kopš 2007. gada.

Vācijas valsts kompetentā iestāde (*BfArM*) konstatēja arvien vairāk hepatotoksiskās reakcijas gadījumus (iespējams, specifiskus), kas ziņoti saistībā ar flupirtīna lietošanu. Kopumā pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par 330 aknu un žultsceļu traucējumiem, no kuriem 49 gadījumos bija aknu mazspēja un 15 gadījumi bija letāli vai beidzās ar aknu transplantāciju. Publicētajos klīniskajos pētījumos netika ziņots par aknu mazspēju. Tomēr trīs publicētos pētījumos¹²³ tika ziņots par paaugstinātām transamināzēm, attiecīgi 3 %, 31 % un 58,6 %

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 Ueberall 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;

pacienti, kuri tika ārstēti ar flupirtīnu. Cita publikācija⁴ aprakstīja sešus flupirtīna izraisītus aknu bojājumu gadījumus, tostarp vienu, kur bija nepieciešama aknu transplantācija.

Pamatojoties uz iepriekš minētiem drošības apsvērumiem un papildus ņemot vērā pašreizējo flupirtīna efektivitātes pierādījumus hronisku un akūtu sāpju ārstēšanā, BfArM uzskatīja, ka ieguvuma un riska attiecība nav pozitīva hronisku sāpju ārstēšanai un potenciāli pozitīva akūtu sāpju ārstēšanā, ja efektīvi tiek īstenoti riska mazināšanas pasākumi (piemēram, ierobežots lietošanas ilgums, stingra aknu kontrole), tāpēc 2013. gada 28. februārī uzsākta steidzama procedūra saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i. pantu.

PRAC pārskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka un citu ieinteresēto personu iesniegtos datus no klīniskiem un pirmsklīniskiem pētījumiem, epidemioloģiskiem pētījumiem, atsevišķiem ziņojumiem un publikācijām.

Kopš 1999. gada 11,8 miljoni pacienti tika ārstēti ar flupirtīna saturošām zālēm.

Klīniskā drošība

Saskaņā ar tirgus līdera reģistrācijas apliecības īpašnieka drošuma datubāzi, līdz 2013. gada 28. martam pavisam kopā tika ziņots par 570 ar flupirtīna lietošanu saistītiem aknu darbības traucējumu gadījumiem: 421 no tiem bija smagas formas, 149 – vieglāki gadījumi.

Ar flupirtīna lietošanu saistīti aknu darbības traucējumu ziņošanas rādītāji (neatkarīgi no cēloņa) ir 15,2 gadījumi uz 100 000 pacientiem gadā (pamatojoties uz kopējo 893 000 pacientu skaitu gadā).

Laikposmā no 1999. gada līdz 2013. gada martam spontānos ziņojumos un literatūrā ir konstatēti 136 ziņojumi, kas saistīti ar flupirtīna saturošu zāļu izraisītiem aknu bojājumiem (*DILI*, aknu nekroze, aknu mazspēja, ieskaitot letālus gadījumus), tostarp 15 gadījumi ar letālu iznākumu.

Novērots, ka aknu mazspējas simptomu parādīšanās spontānos ziņojumos bija 25 % attiecībā uz katru gadījumu pēc 2–3 nedēļām, pēc 3–8 nedēļām, pēc 8–13 nedēļām un pēc > 13 nedēļām (informācija par simptomu rašanās sākumu bija pieejama 35 gadījumos no kopējā 49 gadījuma skaita). Aknu transplantācija vai nāves gadījumi, kas izriet no aknu mazspējas, 25 % gadījumu tika novēroti pēc 3–5 nedēļu terapijas, savukārt pārējie gadījumi – pēc 60 dienu ilgas terapijas (informācija ir pieejama tikai par astoņiem gadījumiem no kopējiem 15 nāves gadījumiem).

Literatūrā pieejamā informācija, kā arī dati no nejaušinātiem klīniskiem pētījumiem^{1,2,3,4} uzrādīja aknu un žults traucējumu marķieru palielināšanos, kas saistīta ar flupirtīna lietošanu. Gadījumi, iespējams, saistīti ar flupirtīna lietošanu un ar traucējumu atkārtotu ziņošanu, jo 93 % gadījumu bija atkārtotāšanās vai simptomu pasliktināšanās. Tiek atzīts, ka lielākajā daļā gadījumu tika vienlaikus lietotas citas zāles, kas, kā zināms, izraisa lielāku aknu darbības traucējumu blakusparādību risku, turklāt COX-2 inhibitoru vai NPL vienlaicīga lietošana ar flupirtīnu var būtiski palielināt aknu un žults darbības traucējumu reakciju smagumu.

PRAC norādīja, ka, ņemot vērā klīniskās un histoloģiskās pazīmes, ar flupirtīna lietošanu saistītā hepatotoksicitātei var būt imunoloģiska izcelsme, savukārt hepatotoksicitāte, kas saistīta ar flupirtīna, lietošanu varētu būt B tipa vai specifiska nevēlama zāļu blakusparādība.

Kā aprakstīts iepriekš, pamatojoties uz pašlaik pieejamiem datiem, PRAC secināja, ka flupirtīna lietošana ir saistīta ar paaugstinātu hepatotoksicitātes risku. Tā kā attiecībā uz nāves gadījumiem, kas identificēti pirmajās divās nedēļās pēc ārstēšanas, nav ziņu par hepatotoksicitāti vai gadījumiem, kuros bijusi nepieciešama transplantācija, PRAC secināja, ka flupirtīna lietošana būtu jāierobežo līdz maksimāli divām ārstēšanās nedēļām.

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;

Turklāt ārstēšana ar flupirtīnu nav ieteicama pacientiem ar esošu aknu slimību vai, lietojot kopā ar citām zālēm, kas kā zināms, rada medikamentozu aknu bojājumu. Turklāt aknu darbība stingri jākontrolē, proti, reizi nedēļā flupirtīna lietošanas laikā, vai jāpārtrauc šo zāļu lietošana pēc aknu darbības traucējumu simptomu vai kādu signāla parādīšanās.

Klīniskā efektivitāte

Dati par flupirtīna efektivitāti hronisku sāpju gadījumā ir ļoti ierobežoti. Lielākā daļa pētījumu sniedz datus tikai par īslaicīgu lietošanu sāpju gadījumos, un lielākajā gadījumā hronisku sāpju gadījumos ir nepieciešama ilgstoša lietošana. Abi iesniegtie ilgtermiņa klīniskie pētījumi (kas kļuva pieejami pēc sākotnējās reģistrācijas apliecības piešķiršanas) bija nekontrolēti un laikposms, kādā pētījumā tika lietots flupirtīns, bija 2–6 mēneši⁵ un viens gads^{6,7}.

Pieejamie efektivitātes pētījumi ir par laikposmu, kas nav ilgāks par astoņiem nedēļām.

PRAC arī norādīja, ka saskaņā ar jaunākajām zinātniskajām atziņām, tostarp vadlīniju norādījumiem attiecībā uz zāļu klīnisko izvērtēšanu nociceptīvo sāpju ārstēšanā (CPMP/EWP/612/00) vieglas līdz mēreni smagas hroniskas muguras sāpju ārstēšanā ir nepieciešami klīniskie dati ar vismaz trīs mēnešu laikposmu. Īpaši svarīgi tas ir attiecībā uz muguras sāpju modeli saistībā ar gaidāmo augsto spontānās remisijas iespējamību.

Tādēļ PRAC uzskatīja, ka flupirtīna saturošām zālēm hronisku sāpju gadījumā ir ļoti ierobežoti efektivitātes dati. Ņemot vērā hepatotoksicitāti un ļoti ierobežotos efektivitātes datus, PRAC secināja, ka ieguvumu un riska attiecība flupirtīna saturošām zālēm hronisku sāpju gadījumā nav pozitīva.

PRAC uzskatīja, ka flupirtīna īstermiņa lietošanas efektivitātes pētījumi akūtu sāpju gadījumā bija vismaz salīdzināmi ar salīdzināmajām zālēm. PRAC uzskata, ka ir pietiekami pierādījumi par efektivitāti akūtu (nociceptīvu) sāpju indikācijām (vieglas, vidēji smagas un smagas).

Riska mazināšanas pasākumi

Kā riska samazināšanas pasākumu daļu PRAC ieteica veikt grozījumus zāļu aprakstā visām flupirtīna saturošām zālēm. Grozījumu mērķis ir norādīt ierobežotu lietošanu maksimāli līdz divām nedēļām, līdz ar to šīs zāles paredzētas lietošanai tikai akūtu sāpju gadījumā un tad, kad citi pretsāpju līdzekļi ir kontrindicēti.

Cenšoties samazināt hepatotoksicitātes risku, kas saistīts ar flupirtīna lietošanu, terapijas laikā rūpīgi jāveic aknu funkciju kontrole, un flupirtīna lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar esošām aknu slimībām. Turklāt klīniskos pētījumos novērotais aknu un žultsceļu marķieru palielināšanās biežums izraisa lielāku nevēlamu zāļu blakusparādību rašanos, līdz ar to nepieciešami grozījumi zāļu aprakstā arī saistībā ar šo.

Precīzi zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju atbilstošo apakšpunktu formulējumi, ko ieteica PRAC, ir iekļauti III pielikumā.

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

Ņemot vērā hepatotoksicitātes risku, PRAC uzskatīja, ka nepieciešams ieteikt turpmākos riska mazināšanas pasākumus, lai nodrošinātu drošu un efektīvu lietošanu akūtu sāpju gadījumā.

PRAC arī ieteica, ka periodiski atjaunināmi ziņojumi par zāļu drošumu jāiesniedz katru gadu.

PRAC apstiprināja "Paziņojumu veselības aprūpes speciālistiem" (DHPC) par pārskata rezultātiem, jo īpaši par ierobežotām indikācijām un maksimālo lietošanas ilgumu, kā arī, lai uzsvērtu hepatotoksicitātes risku un nepieciešamos pasākumus, lai samazinātu šo risku.

PRAC arī vienojās par riska pārvaldības plāna nepieciešamību, kas jāiesniedz kopā ar zāļu patēriņa pētījuma protokolu, un to mērķis ir raksturot zāļu izrakstīšanu tipiskas klīniskās izmantošanas gadījumā zāļu izrakstītāju grupu pārstāvjiem.

Turklāt PRAC lūdza kopā ar riska pārvaldības plānu iesniegt pēcreģistrācijas drošības pētījuma protokolu (PASS), lai izvērtētu riska mazināšanas pasākumu efektivitāti.

Visbeidzot, ir nepieciešami izglītojošie materiāli, lai skaidri informētu izrakstītājus par hepatotoksicitātes risku, kas saistīts ar flupirtīna lietošanu un pasākumiem, kas nepieciešami, lai samazinātu risku. PRAC lūgs tos iesniegt riska pārvaldības plāna ietvaros.

Ieguvumu un riska attiecība

Kā jau aprakstīts iepriekš, pamatojoties uz pašlaik pieejamiem datiem, PRAC secināja, ka flupirtīna lietošana ir saistīta ar paaugstinātu hepatotoksicitātes risku. Tā kā līdz šim pirmo divu nedēļu terapijas laikā nav konstatēti hepatotoksicitātes gadījumi, tostarp ar letālu iznākumu vai tādi, kuru rezultātā nepieciešama aknu transplantācija, PRAC secināja, ka flupirtīna lietošana būtu jāierobežo līdz maksimāli divām nedēļām. Ņemot vērā iepriekš minēto un ļoti ierobežotos ar flupirtīna lietošanu saistītos efektivitātes datus hronisku sāpju gadījumā, PRAC secināja, ka flupirtīna zāļu lietošanas ieguvumu un riska attiecība hronisku sāpju ārstēšanā vairs nav pozitīva.

PRAC konstatēja, ka akūtu sāpju gadījumā ieguvums joprojām pārsniedz hepatotoksisko risku, kad ārstēšana ar citiem pretsāpju līdzekļiem (piemēram, nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem, vājiem opioīdiem) ir kontrindicēta. Lai šīm indikācijām nodrošinātu pozitīvu ieguvumu un riska attiecību, PRAC secināja, ka zāļu lietošana būtu jāierobežo līdz divām nedēļām.

Turklāt ārstēšana ar flupirtīnu nav ieteicama pacientiem ar esošu aknu slimību vai lietot kopā ar citām zālēm, kas kā, zināms, rada medikamentozu aknu bojājumu. Turklāt aknu darbība stingri jākontrolē, proti, reizi nedēļā flupirtīna lietošanas laikā, vai jāpārtrauc šo zāļu lietošana pēc aknu darbības traucējumu simptomu vai kādu signāla parādīšanās. Turklāt PRAC vienojās par papildu farmakoloģisko uzraudzību un riska mazināšanas pasākumiem.

Vispārējs kopsavilkums un reģistrācijas apliecības nosacījumi

Ņemot vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka rakstiski iesniegtos datus un mutisko skaidrojumu, PRAC nolēma, ka

- a. Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāfinansē pēcreģistrācijas drošuma pētījums kopā ar šā pētījuma rezultātu izvērtējumu;
- b. Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāīsteno riska mazināšanas pasākumi;
- c. Jāveic izmaiņas reģistrācijas apliecībā.

PRAC uzskatīja, ka par šīs pārskatīšanas rezultātiem jāizplata "Paziņojums veselības aprūpes speciālistiem" (DHPC).

PRAC arī ieteica, ka reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā termiņā jāiesniedz pilns riska pārvaldības plāns (RMP). RMP ietvaros būtu arī jāiesniedz zāļu lietošanas pētījuma protokols, lai izrakstītājiem raksturotu zāļu izrakstīšanas nosacījumus tipiskai lietošanai un noteiktu galvenos izrakstīšanas gadījumus.

PRAC secināja, ka flupirtīna saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība akūtu sāpju ārstēšanā, ievērojot ierobežojumus, brīdinājumus, citas izmaiņas zāļu aprakstā, papildu farmakoloģisko uzraudzību un noteiktās papildu riska mazināšanas pasākumus, joprojām ir pozitīva.

Attiecībā uz hronisku sāpju ārstēšanu PRAC secināja, ka ieguvumu un riska attiecība šīm indikācijām nav pozitīva.

Pamatojums PRAC ieteikumiem

Ņemot vērā, ka:

- PRAC uzsāka procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i. panta flupirtīna saturošām zālēm;
- PRAC pārskatīja visus pieejamos datus no klīniskiem un pirmsklīniskiem pētījumiem, epidemioloģiskiem pētījumiem, atsevišķiem ziņojumiem un publicētās literatūras par drošumu un efektivitāti flupirtīna saturošām zālēm, kā arī ieinteresēto pušu iesniegumus, jo īpaši attiecībā uz hepatotoksicitāti;
- PRAC uzskata, ka drošības dati par terapiju, kas ilgāka par divām nedēļām, sniedz pierādījumus par paaugstinātu hepatotoksicitātes risku, tostarp gadījumus ar letālu iznākumu vai tādi, kuru rezultātā ir nepieciešama aknu transplantācija;
- PRAC uzskatīja, ka flupirtīna saturošas zāles uzrāda ļoti ierobežotu efektivitāti, ārstējot hroniskas sāpes. Ņemot vērā hepatotoksicitāti un ļoti ierobežoto efektivitāti, PRAC secināja, ka ieguvumu un riska attiecība flupirtīna saturošām zālēm hronisku sāpju ārstēšanai nav pozitīva;
- PRAC secināja, ka, ņemot vērā pašlaik pieejamos drošuma datus, lai saglabātu pozitīvu ieguvumu un riska attiecību akūtu sāpju gadījumā, jānosaka flupirtīna saturošo zāļu lietošanas ierobežojums līdz divām nedēļām, turklāt šo zāļu lietošana ir kontraindicēta pacientiem ar esošu aknu slimību. Turklāt pacientiem terapijas laikā katru nedēļu jāveic aknu kontrole un jāpārtrauc ārstēšana, ja rodas aknu darbības traucējumu pazīmes;
- PRAC arī secināja, ka ir nepieciešami papildu riska mazināšanas pasākumi, piemēram, informācija pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem. Tika saskaņots "Paziņojums veselības aprūpes speciālistiem" un laiks, kādā tas tiks izplatīts, kā arī tas, ka jāveic pēcreģistrācijas drošuma pētījumi kā arī zāļu lietošanas pētījums.

Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu PRAC noteica, ka ieguvumu un riska attiecība flupirtīna saturošo zāļu lietošanai hronisku sāpju ārstēšanā nav pozitīva.

PRAC secināja, ka flupirtīna saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība akūtu sāpju ārstēšanā ir pozitīva ar noteiktiem ierobežojumiem, kontraindikācijām, brīdinājumiem, citām izmaiņām zāļu aprakstā un papildu riska mazināšanas pasākumiem.

Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.j. panta 3. punkta PRAC ar balsu vairākumu ieteica:

- a. Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāfinansē pēcreģistrācijas drošuma pētījums kopā ar šā pētījuma rezultātu novērtējumu, kā zāļu patēriņa pētījums (skatīt IV pielikumu – Reģistrācijas apliecības nosacījumi);
- b. Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāisteno riska mazināšanas pasākumi;
- c. Jāveic reģistrācijas apliecības nosacījuma izmaiņas (skat. I pielikumā) flupirtīna saturošām zālēm (saskaņā ar izmaiņām zāļu aprakstā, kas iekļautas III pielikumā).

2. Detalizēts PRAC ieteikumu skaidrojums

Izskatot PRAC ieteikumus, CMDh piekrita vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam. Tomēr CMDh uzskatīja, ka izmaiņas, nepieciešamas lietošanas instrukcijas 2. nodaļā, lai precīzi atspoguļotu PRAC ieteiktos grozījumus zāļu aprakstā 4.3. apakšpunktā "Kontrindikācijas".

CMDh tādējādi pārfrāzēja šo apakšpunktu šādi:

2. Kas Jums jāzina, pirms lietojat < Zāļu nosaukums >?

[Formulējums turpmāk būtu jāiekļauj attiecīgajās sadaļās]

[Perorālās zāļu formas un supozitoriji]

Nelietot < Zāļu nosaukums >, ja:

- Jums iepriekš ir bijuši aknu darbības traucējumi;
- Jums ir problēmas ar alkoholu
- Jūs vienlaicīgi lietojat citas zāles, kas var izraisīt zāļu izraisītu aknu bojājumu.

[Šķīdums injekcijām (i.m.)]

Nelietot < Zāļu nosaukums >, ja:

- Jums iepriekš ir bijuši aknu darbības traucējumi;
- Jums ir problēmas ar alkoholu;
- Jūs vienlaicīgi lietojat citas zāles, kas var izraisīt zāļu izraisītu aknu bojājumu.

[...]

Brīdinājumi un piesardzības pasākumi

[Visas zāļu formas]

<Zāļu nosaukums> lietošanas laikā ārsts katru nedēļu veiks aknu funkciju analīzes, jo saistībā ar flupirtīna lietošanu ir ziņoti gadījumi par paaugstinātu aknu enzīmu līmeni, hepatītu un aknu mazspēju. Ja aknu funkcionālie testi uzrādīs patoloģiskus rezultātus, ārsts ieteiks nekavējoties pārtraukt <Zāļu nosaukums> lietošanu.

Ja pamanāt jebkādus simptomus, kas varētu norādīt par aknu bojājumiem <Zāļu nosaukums> lietošanas laikā (piemēram, apetītes zudums, slikta dūša, vemšana, diskomforta sajūta vēderā, nogurums, tumšs urīns, dzelte, nieze), Jums jāpārtrauc <Zāļu nosaukums > lietošana un, ja rodas šādi simptomi, nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. [...]

CMDh nostāja

CMDh, ņemot vērā PRAC 2013. gada 13. jūnija ieteikumus, saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k. panta 1. un 2. punktu veica reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas attiecībā uz flupirtīna saturošām zālēm, tostarp zālēm, kuru attiecīgās sadaļas zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā ir iekļautas III pielikumā, bet nosacījumi izklāstīti IV pielikumā.