

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen, onder oplegging van voorwaarden, en gedetailleerde toelichting betreffende de verschillen met de aanbeveling van het PRAC

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen, onder oplegging van voorwaarden, en gedetailleerde toelichting betreffende de verschillen met de aanbeveling van het PRAC

De Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) heeft de onderstaande aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van 13 juni 2013 met betrekking tot flupirtine-bevattende geneesmiddelen overwogen.

1. Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van flupirtine-bevattende geneesmiddelen door het PRAC

Flupirtine is een 'selectieve opener van neuronale kaliumkanalen' waarvan de werking berust op verlaging van de overmatige elektrische activiteit die tot veel pijntoestanden leidt. Ook werkt het als een functionele antagonist van N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptoren.

Flupirtine is sinds 1984 in de Europese Unie toegelaten als pijnstiller, als een alternatief voor opioïden en niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's), voor de behandeling van acute en chronische pijn (zoals pijnlijke spierspanning, spanningshoofdpijn, pijn bij kanker, dysmenorroe, en pijn na trauma of orthopedische chirurgie of letsels).

Flupirtine is verkrijgbaar in de vorm van capsules met onmiddellijke afgifte 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte 400 mg, zetabletten 75 mg en 150 mg, en als oplossing voor injectie (100 mg). In het algemeen zijn de orale en zetabletformuleringen geïndiceerd voor de behandeling van acute en chronische pijn en is de injecteerbare vorm geïndiceerd voor kortdurend gebruik bij acute pijn zoals postoperatieve pijn. De door de WHO gedefinieerde dagelijkse dosis ('defined daily dose', DDD) voor oraal flupirtine is 400 mg. De maximale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 600 mg. In het algemeen wordt aanbevolen dat de duur van de behandeling op individuele basis wordt vastgesteld door de voorschrijver.

Flupirtine-bevattende geneesmiddelen zijn momenteel goedgekeurd als receptplichtige geneesmiddelen in 11 lidstaten van de Unie: Bulgarije, Duitsland, Estland, Hongarije, Italië, Letland, Litouwen, Polen, Portugal, Roemenië en Slowakije. De capsules met onmiddellijke afgifte 100 mg zijn in alle lidstaten verkrijgbaar. Andere doseringen en farmaceutische vormen zijn alleen in Duitsland verkrijgbaar.

De blootstelling van patiënten aan flupirtine was hoger in Duitsland en is gestaag toegenomen van 7,9 miljoen DDD in 2001 tot 28,1 miljoen DDD in 2011. De tablet met gereguleerde afgifte 400 mg is, hoewel alleen goedgekeurd in Duitsland, de meest voorgeschreven formulering in de Unie sinds 2007.

De Duitse nationale bevoegde instantie (BfArM) constateerde een groeiend aantal meldingen van hepatotoxische reacties (waarschijnlijk idiosyncratische) in samenhang met flupirtine. Na het in de handel brengen werden in totaal 330 gevallen van lever- en galwegaandoeningen gerapporteerd, waarvan er bij 49 sprake was van leverfalen en 15 een dodelijke afloop hadden of uitmondde in levertransplantatie. Er waren geen meldingen van leverfalen afkomstig uit gepubliceerde klinische proeven. Wel werd in drie gepubliceerde onderzoeken^{1,2,3} melding gemaakt van verhoogde

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;

transaminasewaarden bij respectievelijk 3%, 31% en 58,6% van de met flupirtine behandelde patiënten. Een andere publicatie⁴ beschreef zes gevallen van door flupirtine geïnduceerde leverschade, waarbij in één geval levertransplantatie noodzakelijk was.

Op grond van bovengenoemde veiligheidsrisico's en na bestudering van het huidige bewijs voor werkzaamheid van flupirtine bij de behandeling van chronische en acute pijn, was het BfArM van mening dat de baten/risicoverhouding bij de behandeling van chronische pijn niet gunstig is en bij de behandeling van acute pijn mogelijk gunstig is, afhankelijk van de effectieve toepassing van risicobeperkende maatregelen (bv. beperking van de behandelingsduur, nauwlettende controle van de leverfunctie), en startte het derhalve op 28 februari 2013 een Unie-spoedprocedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG.

Het PRAC beoordeelde de door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen en andere belanghebbenden ingediende gegevens uit klinische en niet-klinische onderzoeken, epidemiologische onderzoeken, spontane meldingen en gepubliceerde literatuur.

Sinds 1999 zijn in totaal 11,8 miljoen patiënten met flupirtine-bevattende geneesmiddelen behandeld.

Klinische veiligheid

Volgens de veiligheidsdatabank van de marktleidende houder van de vergunning voor het in de handel brengen zijn er tot 28 maart 2013 in totaal 570 meldingen gedaan van ernstige (421) en niet-ernstige (149) flupirtine-gerelateerde leveraandoeningen. In de meeste gevallen ging het om verhoogde leverenzymwaarden, geelzucht, hepatitis of leverfalen.

De meldingsfrequentie voor leveraandoeningen in (al dan niet causaal) verband met flupirtine bedraagt 15,2 gevallen/100 000 patiëntjaren (gebaseerd op een blootstelling van patiënten van 893.000 patiëntjaren).

In de periode tussen 1999 en maart 2013 zijn in totaal 136 gevallen van door flupirtine-bevattend geneesmiddel geïnduceerde leverschade (door een geneesmiddel geïnduceerde leverschade, levernecrose, leverfalen waaronder dodelijke gevallen), waarvan 15 met dodelijke afloop, spontaan gemeld en in de literatuur gerapporteerd.

Bij de spontane meldingen traden de eerste verschijnselen van leverfalen, steeds in 25% van de gevallen, op na respectievelijk 2-3 weken, 3-8 weken, 8-13 weken en >13 weken (informatie over de tijd tot de eerste verschijnselen was in 35 van de in totaal 49 gevallen beschikbaar). Van de gevallen waarin leverfalen uitmondde in levertransplantatie of een dodelijke afloop had, werd 25% na 3-5 weken behandeling gezien, en de overige gevallen na 60 dagen behandeling (er is slechts informatie van 8 van de in totaal 15 dodelijke gevallen beschikbaar).

Uit zowel literatuurgegevens als gegevens uit gerandomiseerde klinische proeven³ bleek dat flupirtinebehandeling gepaard ging met een toename van markers voor een verminderde hepatobiliaire functie. In 93% van de gevallen die mogelijk verband hielden met flupirtinebehandeling en waarbij herhaalde blootstelling was gerapporteerd, was er sprake van terugkeer of verergering van de symptomen. Erkend wordt dat in het merendeel van de gevallen

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;

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;

gelijktijdige medicatie werd gebruikt waarvan bekend is dat deze leverbijwerkingen kan veroorzaken, en dat het gebruik van COX-2-remmers of NSAID's in combinatie met flupirtine de ernst van de hepatobiliaire reacties aanzienlijk kan doen toenemen.

Het PRAC merkte op dat, op basis van klinische en histologische kenmerken, de hepatotoxiciteit van flupirtine mogelijk immuungemedieerd is en dat de hepatotoxiciteit die optreedt bij flupirtinebehandeling een type B- of idiosyncratische bijwerking kan zijn.

Op basis van de huidige beschikbare gegevens die hierboven zijn beschreven concludeerde het PRAC dat flupirtine gerelateerd is met een verhoogd risico op hepatotoxiciteit. Aangezien er tot dusver in de eerste twee weken van behandeling geen gevallen van hepatotoxiciteit, inclusief gevallen met dodelijke afloop of gevallen die uitmondten in levertransplantatie, zijn vastgesteld, was het PRAC van mening dat het gebruik van flupirtine moet worden beperkt tot een behandeling van maximaal twee weken.

Daarnaast wordt behandeling met flupirtine niet aanbevolen bij patiënten met reeds bestaande leverziekte of bij gelijktijdig gebruik van andere medicatie waarvan bekend is dat deze leverschade veroorzaakt. Bovendien dient de leverfunctie nauwlettend, d.w.z. wekelijks, te worden gecontroleerd gedurende de behandeling met flupirtine en moet de behandeling worden gestaakt bij het optreden van symptomen en signalen van leveraandoeningen.

Klinische werkzaamheid

Gegevens over de werkzaamheid van flupirtine bij gebruik voor chronische pijn zijn zeer beperkt. De meeste ingediende onderzoeken betreffen uitsluitend pijnbestrijding bij kortdurend gebruik, terwijl het bij de bestrijding van chronische pijn in de meeste gevallen om langdurig gebruik gaat. De twee ingediende klinische langetermijnonderzoeken (die beschikbaar zijn gekomen nadat de eerste vergunning voor het in de handel brengen werd verleend) waren niet-gecontroleerd en hadden betrekking op het gebruik van flupirtine gedurende een onderzoeksperiode van respectievelijk 2-6 maanden⁵ en één jaar^{6,7}.

In feite beslaan de beschikbare, op werkzaamheid gerichte onderzoeken perioden van niet langer dan 8 weken.

Het PRAC merkte ook op dat er volgens de huidige wetenschappelijke inzichten, met inbegrip van het richtsnoer 'Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of nociceptive pain' (CPMP/EWP/612/00), klinische gegevens uit onderzoeken van ten minste 3 maanden vereist zijn voor aantoning van de werkzaamheid bij de behandeling van lichte tot matig ernstige chronische rugpijn. Dit is met name van belang voor het rugpijnmodel vanwege het verwachte hoge percentage spontane remissies.

Het PRAC was derhalve van mening dat flupirtine-bevattende geneesmiddelen slechts een zeer beperkte werkzaamheid vertonen bij de bestrijding van chronische pijn. Met het oog op de hepatotoxiciteit en de zeer beperkte werkzaamheid concludeerde het PRAC dat de

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

baten/risicoverhouding voor flupirtine-bevattende geneesmiddelen bij de behandeling van chronische pijn niet langer gunstig is.

Het PRAC was van mening dat in de onderzoeken met kortdurend gebruik de werkzaamheid van flupirtine bij acute pijn op zijn minst vergelijkbaar was met die van de vergelijkingsmiddelen. Het PRAC is van oordeel dat er voldoende bewijs is voor werkzaamheid bij de indicatie acute (nociceptieve) (lichte, matige en ernstige) pijn.

Risicobeperkende maatregelen

Als onderdeel van de risicobeperkende maatregelen heeft het PRAC wijzigingen in de productinformatie voor alle flupirtine-bevattende geneesmiddelen geadviseerd. De wijzigingen moeten weergeven dat het gebruik beperkt is tot maximaal twee weken behandeling en dat deze geneesmiddelen dus alleen gebruikt mogen worden bij acute pijn wanneer andere pijnstillers gecontra-indiceerd zijn.

Om het met flupirtine gerelateerde risico op hepatotoxiciteit te minimaliseren dient tijdens de behandeling ook nauwlettende controle van de leverfunctie plaats te vinden en moet het gebruik van flupirtine worden gecontra-indiceerd bij patiënten met reeds bestaande leverziekte. Aangezien de frequentie van deze bijwerkingen wordt verhoogd door de frequentie van de in klinische onderzoeken waargenomen toename in hepatobiliaire markers, moet de productinformatie ook op dit punt worden gewijzigd.

De exacte bewoording die door het PRAC wordt voorgesteld voor de desbetreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter is te vinden in bijlage III van deze aanbeveling.

Met het oog op het risico op hepatotoxiciteit achtte het PRAC het nodig verdere risicobeperkende maatregelen te adviseren om de veiligheid en het doeltreffende gebruik bij acute pijn te waarborgen.

Het PRAC deed ook de aanbeveling dat jaarlijks een periodieke veiligheidsupdate (Periodic Safety Update Reports, PSUR) moet worden ingediend.

Het PRAC was er voorstander van om via een 'Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)' het resultaat van de onderhavige beoordeling, in het bijzonder de beperkte indicatie en de maximale gebruiksduur, mee te delen aan de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en het risico op hepatotoxiciteit en de maatregelen die nodig zijn om dit risico te minimaliseren, onder de aandacht te brengen.

Ook kwam het PRAC overeen dat een risicobeheerplan moet worden ingediend samen met een protocol voor een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing ('Drug Utilisation Study', DUS) om bij representatieve groepen voorschrijvers de voorschrijfpraktijken tijdens typisch klinisch gebruik te karakteriseren.

Verder verzocht het PRAC om bij de indiening van het risicobeheerplan ook het protocol van een veiligheidsonderzoek na toelating ('Post Authorisation Safety Study', PASS) te overleggen om de effectiviteit van de risicobeperkende activiteiten te evalueren.

Ten slotte zijn er voorlichtingsmaterialen nodig om voorschrijvers en patiënten helder te informeren over het met flupirtine gerelateerde risico op hepatotoxiciteit en de maatregelen die nodig zijn om dit risico te minimaliseren. Het PRAC heeft verzocht deze in te dienen bij het risicobeheerplan.

Baten/risicoverhouding

Op basis van de huidige beschikbare gegevens die hierboven zijn beschreven heeft het PRAC geconcludeerd dat flupirtine gerelateerd is met een verhoogd risico op hepatotoxiciteit. Aangezien er tot dusver in de eerste twee weken van behandeling geen gevallen van hepatotoxiciteit, inclusief gevallen met dodelijke afloop of gevallen die uitmondde in levertransplantatie, zijn vastgesteld, was het PRAC van mening dat het gebruik van flupirtine moet worden beperkt tot een behandeling van maximaal twee weken. Met het oog hierop en gezien de zeer beperkte werkzaamheid van flupirtine bij de behandeling van chronische pijn, concludeerde het PRAC dat de baten/risicoverhouding voor flupirtine-bevattende geneesmiddelen bij de behandeling van chronische pijn niet langer gunstig was.

Wat betreft de behandeling van acute pijn adviseerde het PRAC dat wanneer behandeling met andere pijnstillers (bv. niet-steroïdale ontstekingsremmers, zwakke opioïden) gecontra-indiceerd is, de baten nog altijd opwegen tegen het risico op hepatotoxiciteit. Om voor deze indicatie een gunstige baten/risicoverhouding te verzekeren, moet de behandeling volgens het PRAC worden beperkt tot maximaal 2 weken.

Bovendien wordt behandeling met flupirtine gecontra-indiceerd bij patiënten met reeds bestaande leverziekte of bij gelijktijdig gebruik van andere medicatie waarvan bekend is dat deze leverschade veroorzaakt. Daarnaast dient de leverfunctie nauwlettend, d.w.z. wekelijks, te worden gecontroleerd gedurende de behandeling met flupirtine en moet de behandeling worden gestaakt bij het optreden van symptomen en signalen van leveraandoeningen. Het PRAC bereikte ook een akkoord over aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten en risicobeperkende maatregelen.

Algemene conclusie en voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Na bestudering van alle gegevens die door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen schriftelijk en bij de mondelinge toelichting werden verstrekt, heeft het PRAC geconcludeerd dat:

- a. de houders van de vergunning voor het in de handel brengen opdracht moeten geven voor een veiligheidsonderzoek na toelating, met een follow-upbeoordeling van de resultaten van dat onderzoek;
- b. de houders van de vergunning voor het in de handel brengen risicobeperkende maatregelen moeten toepassen;
- c. de vergunningen voor het in de handel brengen moeten worden gewijzigd.

Het PRAC was van mening dat een 'Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)' nodig was om het resultaat van de onderhavige beoordeling bekend te maken.

Het PRAC heeft ook aanbevolen dat de houders van de vergunning voor het in de handel brengen binnen een bepaald tijdsbestek een compleet risicobeheerplan (RMP) moeten indienen. Het protocol van een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing om bij representatieve groepen voorschrijvers de voorschrijfpraktijken voor de geneesmiddelen tijdens typisch klinisch gebruik te karakteriseren, en om de belangrijkste redenen voor het voorschrijven te bepalen, dient ook te worden ingediend als onderdeel van het RMP.

Het PRAC concludeerde dat de baten/risicoverhouding voor flupirtine-bevattende geneesmiddelen bij de behandeling van acute pijn gunstig blijft, op voorwaarde dat de overeengekomen beperkingen, waarschuwingen, andere wijzigingen in de productinformatie, aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten en aanvullende risicobeperkende maatregelen worden toegepast.

Wat betreft de bestrijding van chronische pijn concludeerde het PRAC dat de baten/risicoverhouding bij deze indicatie niet langer gunstig is.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat

- het PRAC de procedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG voor flupirtine-bevattende geneesmiddelen heeft bestudeerd;
- het PRAC alle beschikbare gegevens uit klinische en niet-klinische onderzoeken, epidemiologische onderzoeken, spontane meldingen en gepubliceerde literatuur inzake de veiligheid en werkzaamheid van flupirtine-bevattende geneesmiddelen, alsook indieningen van belanghebbenden, in het bijzonder met betrekking tot het risico op hepatotoxiciteit, heeft beoordeeld;
- het PRAC van mening is dat veiligheidsgegevens aantonen dat er bij een behandelingsduur langer dan 2 weken sprake is van een verhoogd risico op hepatotoxiciteit, waarbij zich ook gevallen kunnen voordoen die een dodelijke afloop hebben of uitmonden in levertransplantatie;
- het PRAC oordeelde dat flupirtine-bevattende geneesmiddelen slechts een zeer beperkte werkzaamheid vertonen bij de bestrijding van chronische pijn, en met het oog op de hepatotoxiciteit en de zeer beperkte werkzaamheid concludeerde dat de baten/risicoverhouding voor flupirtine-bevattende geneesmiddelen bij de bestrijding van chronische pijn niet langer gunstig is;
- het PRAC concludeerde dat het, in het licht van de momenteel beschikbare veiligheidsgegevens, voor handhaving van een gunstige baten/risicoverhouding nodig is de behandeling met flupirtine-bevattende geneesmiddelen te beperken tot 2 weken en te contra-indiceren bij patiënten met een reeds bestaande leverziekte, dat patiënten hun leverfunctie na elke volledige behandelweek moeten laten controleren, en dat de behandeling gestopt moet worden bij tekenen van leverproblemen;
- het PRAC ook concludeerde dat verdere risicobeperkende maatregelen nodig zijn zoals informatieverstrekking aan patiënten en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, waarbij overeengekomen werd dat, en volgens welke tijdschema's, een 'Direct Healthcare Professional Communication' moet worden uitgestuurd en er zowel een veiligheidsonderzoek na toelating als een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing dient te worden uitgevoerd,

heeft het PRAC geconcludeerd dat uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG de baten/risicoverhouding voor flupirtine-bevattende geneesmiddelen bij de bestrijding van chronische pijn niet gunstig is.

Het PRAC was van mening dat de baten/risicoverhouding voor flupirtine-bevattende geneesmiddelen bij de behandeling van acute pijn gunstig blijft, op voorwaarde dat de overeengekomen beperkingen, waarschuwingen, andere wijzigingen in de productinformatie en aanvullende risicobeperkende maatregelen worden toegepast.

Het PRAC heeft overeenkomstig artikel 107 undecies, lid 3 van Richtlijn 2001/83/EG, de aanbeveling gedaan dat

- a. de houders van de vergunning voor het in de handel brengen opdracht moeten geven voor zowel een veiligheidsonderzoek na toelating, met follow-upbeoordeling van de resultaten van dat onderzoek, als een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing (zie bijlage IV – Voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen);
- b. de houders van de vergunning voor het in de handel brengen risicobeperkende maatregelen moeten nemen;
- c. de vergunningen voor het in de handel brengen van flupirtine-bevattende geneesmiddelen (zie bijlage I) gewijzigd moeten worden (overeenkomstig de wijzigingen in de productinformatie zoals uiteengezet in bijlage III).

2. Gedetailleerde toelichting betreffende de verschillen met de aanbeveling van het PRAC

Na de aanbeveling van het PRAC te hebben beoordeeld, heeft het CMD(h) ingestemd met de algemene wetenschappelijke conclusies en redenen voor de aanbeveling. Het CMD(h) achtte het echter noodzakelijk wijzigingen aan te brengen in de voorgestelde bewoording van rubriek 2 van de bijsluiter, om deze nauwkeurig in overeenstemming te brengen met de door het PRAC geadviseerde wijzigingen in rubriek 4.3, "contra-indicaties", van de samenvatting van de productkenmerken.

Het CMD(h) heeft deze rubriek daarom als volgt geherformuleerd:

2. Wanneer mag u < productnaam > niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn? *[Onderstaande tekst moet in de desbetreffende rubrieken worden ingevoegd]*

[Orale farmaceutische vormen en zetpillen]

Wanneer mag u <productnaam> niet gebruiken?

- U heeft een leverziekte.
- U lijdt aan alcoholisme.
- U gebruikt tegelijkertijd andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze door geneesmiddel geïnduceerde leverschade veroorzaken.

[Oplossing voor injectie (i.m.)]

Wanneer mag u <productnaam> niet gebruiken?

- U heeft een leverziekte.
- U lijdt aan alcoholisme.
- U gebruikt tegelijkertijd andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze door geneesmiddel geïnduceerde leverschade veroorzaken.

[...]

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

[Alle farmaceutische vormen]

Gedurende de behandeling met <productnaam> zal uw arts elke week uw leverfunctie testen omdat er meldingen zijn van verhoogde leverenzymconcentraties, hepatitis en leverfalen in relatie met flupirtinebehandeling. Als de leverfunctietesten pathologische resultaten te zien geven zal uw arts u vragen met de inname/het gebruik van <productnaam> te stoppen.

Als u tijdens de behandeling met <productnaam> een of meer symptomen opmerkt die op leverschade kunnen wijzen (bv. verminderde eetlust, misselijkheid, braken, onaangenaam gevoel in de buik, vermoeidheid, donkere urine, geelzucht, pruritis), moet u stoppen met de inname/het gebruik van <productnaam> en onmiddellijk een arts raadplegen.
[...]

Standpunt van het CMD(h)

De CMD(h) bereikte, na de aanbeveling van het PRAC van 13 juni 2013 overeenkomstig artikel 107 duodecies, lid 1 en 2, van Richtlijn 2001/83/EG te hebben overwogen, een standpunt over de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen van flupirtine-bevattende geneesmiddelen, waarvoor de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter worden beschreven in bijlage III, onder oplegging van de in bijlage IV vermelde voorwaarden.