

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh
podliehajúce podmienkam a podrobnému vysvetleniu rozdielov oproti
odporúčaniu výboru PRAC**

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh podliehajúce podmienkam a podrobnému vysvetleniu rozdielov oproti odporúčaniu výboru PRAC

Koordinačná skupina CMDh zvažila ďalej uvedené odporúčanie výboru PRAC z 13. júna 2013 v súvislosti s liekmi obsahujúcimi flupirtín.

1. Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich flupirtín výborom PRAC

Flupirtín je selektívny neuronálny otvárač draslíkových kanálov (SNEPCO), ktorý pôsobí tak, že znižuje nadmernú elektrickú aktivitu, ktorá vedie k rôznym bolestivým stavom. Pôsobí tiež ako funkčný antagonist receptorov N-metyl-D-aspartátu (NMDA).

Liek je povolený v Európskej únii od roku 1984 ako alternatívne analgetikum opioidov a nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) na liečbu akútnej a chronickej bolesti (ako je bolestivé napätie svalov, tenzné bolesti hlavy, bolesť zapríčinená rakovinou, dysmenorea a bolesť po traume alebo ortopedickej operácii alebo úrazoch).

Flupirtín je dostupný vo forme 100 mg kapsúl s okamžitým uvoľňovaním, 400 mg tablety s riadeným uvoľňovaním, 75 mg a 150 mg čapíkov a vo forme injekčného roztoku (100 mg). Perorálna zmes a čapíky sú celkovo indikované na liečbu akútnej a chronickej bolesti, zatiaľ čo injekcia je indikovaná na krátkodobé použitie pri akútnej bolesti, napríklad po operácii. Denná dávka (DDD) definovaná Svetovou zdravotníckou organizáciou (WHO) pre perorálny flupirtín je 400 mg. Maximálna denná dávka nemá prekročiť 600 mg. Dĺžku liečby má stanoviť individuálne predpisujúca osoba.

Výdaj liekov obsahujúcich flupirtín je viazaný na lekársky predpis a tieto lieky sú aktuálne povolené v 11 členských štátoch Únie: v Bulharsku, Estónsku, Litve, Lotyšsku, Maďarsku, Nemecku, Poľsku, Portugalsku, Rumunsku, Slovenskej republike a Taliansku. 100 mg kapsuly s okamžitým uvoľňovaním sú dostupné vo všetkých členských štátoch. Iné dávkovania a liekové formy sú dostupné len v Nemecku.

Expozícia pacientov flupirtínu bola väčšia v Nemecku a nepretržite sa zvyšovala zo 7,9 milióna DDD v roku 2001 na 28,1 milióna DDD v roku 2011. Napriek tomu, že 400 mg tablety s riadeným uvoľňovaním sú povolené len v Nemecku, je to najčastejšie predpisovaná forma lieku v Únii od roku 2007.

Príslušný vnútroštátny orgán v Nemecku (BfArM) identifikoval zvyšujúci sa počet hepatotoxických účinkov (pravdepodobne idiosynkratické účinky) hlásených v súvislosti s flupirtínom. Po uvedení lieku na trh bolo hlásených celkovo 330 hepatobiliárnych porúch, z čoho 49 prípadov zahŕňalo zlyhávanie pečene a 15 prípadov sa skončilo smrťou alebo viedlo k transplantácii pečene. V publikovaných klinických skúšaniach sa neuvádzajú žiadne prípady zlyhania pečene. V troch publikovaných štúdiách^{1,2,3} sa však uviedlo zvýšenie hladiny transamináz u 3 %, 31 %, respektíve 58,6 % pacientov liečených flupirtínom. V ďalšej publikácii⁴ bolo opísaných šesť prípadov poškodenia pečene vyvolaných flupirtínom vrátane jedného prípadu vyžadujúceho transplantáciu pečene.

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;

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;

Na základe uvedených výhrad týkajúcich sa bezpečnosti a po zvážení aktuálnych dôkazov o účinnosti flupirtínu pri liečbe chronickej a akútnej bolesti príslušný vnútroštátny orgán (BfArM) usúdil, že pomer prínosu a rizika lieku pri liečbe chronickej bolesti je nepriaznivý a potenciálne priaznivý pri liečbe akútnej bolesti a podlieha účinnému plneniu opatrení na minimalizáciu rizika (napr. obmedzená dĺžka liečby, pozorné monitorovanie funkcie pečene), a preto začal 28. februára 2013 naliehavý postup únie podľa článku 107, písm. i) smernice 2001/83/ES.

Výbor PRAC preskúmal údaje z klinických a neklinických štúdií, epidemiologických štúdií, spontánnych hlásení a publikovanej literatúry, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh a ďalšie zainteresované strany.

Od roku 1999 bolo liečených liekmi obsahujúcimi flupirtín celkovo 11,8 milióna pacientov.

Klinická bezpečnosť

Podľa databázy bezpečnosti držiteľa povolenia na uvedenie na trh, vedúceho subjektu na trhu, do 28. marca 2013 bolo celkovo hlásených 570 závažných (421) a nezávažných (149) hepatálnych prípadov zapríčinených flupirtínom. Tieto prípady väčšinou zahŕňali zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov, žltacku, hepatitídu alebo zlyhávanie pečene.

Miera hlásení hepatálnych prípadov zapríčinených flupirtínom (bez ohľadu na kauzalitu) je 15,2 prípadu/100 000 pacientov-rokov (na základe expozície pacientov, 893 000 pacientov-rokov).

Za obdobie od roku 1999 do marca 2013 bolo hlásených celkovo 136 prípadov poškodenia pečene zapríčinených flupirtínom (DILI, nekróza pečene, zlyhávanie pečene vrátane prípadov končiacich smrťou) na základe spontánnych hlásení a literatúry vrátane 15 prípadov končiacich smrťou.

Čas do nástupu zlyhávania pečene podľa spontánnych hlásení bol 25 % pre každý prípad po 2-3 týždňoch, po 3-8 týždňoch, po 8-13 týždňoch a po >13 týždňoch (informácie o čase do nástupu účinku boli dostupné v 35 prípadoch z celkovo 49 prípadov). Transplantácia pečene alebo prípady končiace smrťou v dôsledku zlyhania pečene sa pozorovali po 3-5 týždňoch liečby v 25 % prípadov a ostatné prípady sa pozorovali po 60 dňoch liečby (informácie sú dostupné len o 8 prípadoch z celkovo 15 prípadov končiacich smrťou).

Na základe údajov z literatúry, ako aj údajov z randomizovaných klinických skúšaní^{1,1,1,1} sa preukázal stúpajúci trend ukazovateľov poškodenia pečene a žilových ciest spojeného s liečbou flupirtínom. V hlásených prípadoch, ktoré potenciálne súviseli s liečbou flupirtínom a s opakovanou liečbou, sa pozoroval opakovaný výskyt alebo zhoršenie symptómov v 93 % prípadoch. Uznáva sa, že väčšina prípadov zahŕňala súbežnú liečbu, o ktorej je známe, že môže mať nežiaduce účinky na pečeň a že kombinácia inhibítorov COX-2 alebo liekov NSAID s flupirtínom môže výrazne zvýšiť závažnosť hepatobiliárnych účinkov.

Výbor PRAC poznamenal, že hepatotoxicita flupirtínu môže byť na základe klinických a histologických vlastností sprostredkovaná imunitnými bunkami a že hepatotoxicita spojená s liečbou flupirtínom môže byť reakciou typu B alebo idiosynkratickým nežiaducim účinkom lieku.

Na základe uvedených údajov, ktoré sú v súčasnosti dostupné, výbor PRAC dospel k záveru, že flupirtín je spojený so zvýšeným rizikom hepatotoxicity. Keďže dosiaľ sa nezistili žiadne prípady hepatotoxicity vrátane prípadov končiacich smrťou alebo prípadov vedúcich k transplantácii pečene v prvých dvoch týždňoch liečby, výbor PRAC dospel k záveru, že použitie flupirtínu sa má obmedziť na maximálne dva týždne liečby.

Liečba flupirtínom sa neodporúča ani u pacientov s existujúcim ochorením pečene alebo u pacientov, ktorí súbežne užívajú iné lieky, o ktorých je známe, že zapríčiňujú poškodenie pečene. Funkcia pečene sa musí stále pozorne monitorovať, t. j. každý týždeň počas liečby flupirtínom, ktorá sa má ukončiť, ak sa objavia symptómy a signály porúch pečene.

Klinická účinnosť

Údaje o účinnosti flupirtínu pri použití v prípade chronickej bolesti sú veľmi obmedzené. Predmetom väčšiny predložených štúdií bol manažment bolesti iba pri krátkodobom používaní a manažment chronickej bolesti je vo väčšine prípadov určený na dlhodobé používanie. Dve predložené dlhodobé klinické štúdie (dostupné od vydania pôvodného povolenia na uvedenie na trh) boli nekontrolované a flupirtín sa v nich používal počas štúdie trvajúcej 2 - 6 mesiacov⁵ a jeden rok^{6,7}.

Dostupné štúdie účinnosti sú v podstate navrhnuté maximálne na obdobie 8 týždňov.

Výbor PRAC tiež poznamenal, že podľa aktuálnych vedeckých poznatkov vrátane Poznámky k usmerneniu pre klinický výskum liekov na liečbu nociceptívnej bolesti (CPMP/EWP/612/00) sú potrebné najmenej trojmesačné klinické údaje o liečbe miernej až stredne závažnej chronickej bolesti. To je mimoriadne dôležité v súvislosti s modelom bolesti chrbta vzhľadom na predpokladanú vysokú mieru spontánnej remisie.

Výbor PRAC preto usúdil, že pri liekoch obsahujúcich iba flupirtín sa preukázala veľmi obmedzená účinnosť pri manažmente chronickej bolesti. Vzhľadom na hepatotoxicitu a veľmi obmedzenú účinnosť výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce flupirtín pri manažmente chronickej bolesti už nie je priaznivý.

Výbor PRAC usúdil, že v štúdiách krátkodobého používania bola účinnosť flupirtínu pri akútnej bolesti prinajmenšom porovnateľná s porovnávacími liekmi. Výbor PRAC usudzuje, že k dispozícii sú dostatočné dôkazy o účinnosti pre indikáciu akútnej (nociceptívnej) bolesti (mierna bolesť, stredne závažná bolesť a závažná bolesť).

Opatrenia na minimalizáciu rizika

V rámci opatrení na minimalizovanie rizika výbor PRAC odporučil zmeny a doplnenia v informáciách o lieku pre všetky lieky obsahujúce flupirtín. Cieľom týchto zmien a doplnení je vyzdvihnúť používanie obmedzené na maximálne dva týždne liečby, teda použitie iba pri akútnej bolesti a keď sú iné analgetiká kontraindikované.

Za účelom minimalizovania rizika hepatotoxicity spojeného s flupirtínom je tiež potrebné pozorne monitorovať funkciu pečene počas liečby a použitie lieku má byť kontraindikované u pacientov s existujúcim ochorením pečene. Frekvencia pozorovaného zvýšenia hepatobiliárnych ukazovateľov v klinických štúdiách vedie k vyššej frekvencii výskytu týchto nežiaducich účinkov lieku, teda aj k zmenám a doplneniam v informáciách o lieku v tejto súvislosti.

Presné znenie, ktoré odporučil výbor PRAC pre príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa, je uvedené v prílohe III k tomuto odporúčaniu.

Vzhľadom na riziko hepatotoxicity výbor PRAC usúdil, že je potrebné odporučiť ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizika na zaistenie bezpečného a účinného používania lieku pri akútnej bolesti.

Výbor PRAC tiež odporučil každoročné predkladanie správ o periodickom rozbere bezpečnosti lieku.

Výbor PRAC schválil priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom na oboznámenie zdravotníckych pracovníkov s výsledkami aktuálneho prieskumu, najmä v súvislosti s obmedzením

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

indikácie a maximálnou dĺžkou používania, a na zdôraznenie rizika hepatotoxicity a nevyhnutných opatrení potrebných na minimalizovanie tohto rizika.

Výbor PRAC tiež schválil potrebu predloženia plánu riadenia rizík spolu s protokolom štúdie o používaní lieku na opísanie postupov týkajúcich sa predpisovania lieku počas typického klinického používania v reprezentatívnych skupinách predpisujúcich osôb.

Výbor PRAC ďalej požiadal, aby sa v rámci predloženia plánu riadenia rizík predložil protokol štúdie bezpečnosti po schválení lieku (PASS) na vyhodnotenie účinnosti činností v oblasti minimalizovania rizika.

Sú tiež potrebné vzdelávacie materiály na jasné informovanie predpisujúcich osôb a pacientov o riziku hepatotoxicity spojenom s flupirtínom a opatreniach potrebných na minimalizovanie rizika. Výbor PRAC požiadal o predloženie týchto materiálov v rámci plánu riadenia rizík.

Pomer prínosu a rizika

Na základe uvedených údajov, ktoré sú v súčasnosti dostupné, výbor PRAC dospel k záveru, že flupirtín je spojený so zvýšeným rizikom hepatotoxicity. Keďže dosiaľ sa nezistili žiadne prípady hepatotoxicity vrátane prípadov končiacich smrťou alebo prípadov vedúcich k transplantácii pečene v prvých dvoch týždňoch liečby, výbor PRAC dospel k záveru, že použitie flupirtínu sa má obmedziť na maximálne dva týždne liečby. Vzhľadom na uvedené skutočnosti a veľmi obmedzenú účinnosť flupirtínu pri manažmente chronickej bolesti výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce flupirtín pri manažmente chronickej bolesti už nie je priaznivý.

V súvislosti s liečbou akútnej bolesti výbor PRAC uviedol, že prínos stále prevyšuje riziko hepatotoxicity, keď je liečba inými analgetikami (napr. nesteroidné protizápalové lieky, slabé opioidy) kontraindikovaná. Výbor PRAC dospel k záveru, že liečba sa má obmedziť maximálne na 2 týždne na zabezpečenie priaznivého pomeru prínosu a rizika v tejto indikácii.

Liečba flupirtínom je tiež kontraindikovaná u pacientov s existujúcim ochorením pečene alebo u pacientov, ktorí súbežne užívajú iné lieky, o ktorých je známe, že zapríčiňujú poškodenie pečene. Funkcia pečene sa musí stále pozorne monitorovať, t. j. každý týždeň počas liečby flupirtínom, ktorá sa má ukončiť, ak sa objavia symptómy a signály porúch pečene. Výbor PRAC tiež schválil ďalšie činnosti v oblasti dohľadu nad liekmi a opatrenia na minimalizovanie rizika.

Celkový záver a podmienky povolenia na uvedenie na trh

Po zvážení všetkých predložených údajov, ktoré poskytli držitelia povolenia na uvedenie na trh písomne a v rámci ústneho vysvetlenia, výbor PRAC dospel k záveru, že:

- a. držitelia povolenia na uvedenie na trh majú sponzorovať štúdiu o bezpečnosti lieku po uvedení na trh spolu s následným vyhodnotením výsledkov tejto štúdie;
- b. držitelia povolenia na uvedenie na trh majú prijať opatrenia na minimalizáciu rizika;
- c. povolenia na uvedenie na trh sa majú zmeniť.

Výbor PRAC usúdil, že výsledok tohto preskúmania je potrebné oznámiť zdravotníckym pracovníkom prostredníctvom priameho oznámenia.

Výbor PRAC tiež odporučil, aby držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil v určitom časovom rámci úplný plán riadenia rizík (RMP). Ako súčasť plánu riadenia rizík sa má predložiť protokol štúdie o používaní lieku, v ktorej by sa lepšie opísali postupy predpisovania týchto liekov pri

typickom klinickom používaní v reprezentatívnych skupinách predpisujúcich osôb a vyhodnotili hlavné dôvody predpisania.

Výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) flupirtín pri liečbe akútnej bolesti ostáva priaznivý a podlieha schváleným obmedzeniam, upozorneniam, iným zmenám v informáciách o lieku, ďalším činnostiam v oblasti dohľadu nad liekmi a ďalším opatreniam na minimalizáciu rizika.

V súvislosti s manažmentom chronickej bolesti výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika v tejto indikácii už nie je priaznivý.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- výbor PRAC zvážil postup podľa článku 107 písm. i) smernice č. 2001/83/ES pre lieky obsahujúce flupirtín,
- výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti liekov obsahujúcich flupirtín z klinických a neklinických štúdií, epidemiologických štúdií, spontánnych hlásení a publikovanej literatúry, ako aj predložené informácie zainteresovaných strán, najmä v súvislosti s rizikom hepatotoxicity,
- výbor PRAC dospel k názoru, že z údajov o bezpečnosti vyplýva dôkaz o zvýšenom riziku hepatotoxicity vrátane prípadov končiacich smrťou alebo vedúcich k transplantácii pečene, keď liečba trvá dlhšie ako 2 týždne,
- výbor PRAC usúdil, že lieky obsahujúce iba flupirtín preukazujú veľmi obmedzenú účinnosť pri manažmente chronickej bolesti. Vzhľadom na hepatotoxicitu a veľmi obmedzenú účinnosť výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich flupirtín pri liečbe chronickej bolesti už nie je priaznivý,
- výbor PRAC dospel k záveru, že vzhľadom na údaje o bezpečnosti, ktoré sú v súčasnosti dostupné, má byť dĺžka liečby liekmi obsahujúcimi flupirtín obmedzená na 2 týždne a takáto liečba má byť kontraindikovaná u pacientov s existujúcim ochorením pečene, aby sa zachoval priaznivý pomer prínosu a rizika pri manažmente akútnej bolesti. Je tiež potrebné skontrolovať funkciu pečene pacientov po každom celom týždni liečby a liečba sa má zastaviť, ak sa objavia príznaky pečenných problémov,
- výbor PRAC tiež dospel k záveru, že je potrebné prijať ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizika, napríklad informácie pre pacientov a zdravotníckych pracovníkov. Bolo schválené priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom spolu s časovým harmonogramom pre distribúciu, ako aj štúdia o bezpečnosti po uvedení na trh a štúdia používania lieku,

výbor PRAC preto dospel k záveru, že podľa článku 116 smernice 2001/83/ES nie je pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich flupirtín pri manažmente chronickej bolesti priaznivý.

Výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce flupirtín ostáva priaznivý pri liečbe akútnej bolesti a podlieha schváleným obmedzeniam, kontraindikáciám, upozorneniam, iným zmenám v informáciách o lieku a ďalším opatreniam na minimalizovanie rizika.

Výbor PRAC v súlade s článkom 107 písm. j) bod 3) smernice č. 2001/83/ES väčšinovým rozhodnutím odporúča:

- a. aby držiteľia povolenia na uvedenie na trh sponzorovali štúdiu o bezpečnosti lieku po uvedení na trh spolu s následným vyhodnotením výsledkov tejto štúdie, ako aj štúdiu o používaní lieku (pozri prílohu IV – Podmienky povolení na uvedenie na trh);
- b. aby držiteľia povolenia na uvedenie na trh prijali opatrenia na minimalizáciu rizík;
- c. aby sa povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce flupirtín (pozri prílohu I) zmenili (v súlade so zmenami v informáciách o lieku uvedených v prílohe III).

2. Podrobné vysvetlenie rozdielov oproti odporúčaniu výboru PRAC

Po preskúmaní odporúčania výboru PRAC koordinačná skupina CMDh schválila celkové vedecké závery a odôvodnenie odporúčania. Koordinácia skupina CMDh však usúdila, že sú potrebné zmeny v znení navrhnutom pre časť 2 v písomnej informácii pre používateľa, ktoré budú presne odzrkadľovať zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.3 Kontraindikácie, odporúčané výborom PRAC.

Koordinačná skupina CMDh preto zmenila znenie tejto časti takto:

2. **Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete < názov lieku >**

[Do príslušných častí sa má vložiť ďalej uvedené znenie]

[Perorálne liekové formy a čapíky]

Neužívajte <nepoužívajte> <názov lieku>, ak:

- trpíte existujúcim ochorením pečene,
- trpíte alkoholizmom,
- súbežne užívate ďalšie lieky, o ktorých je známe, že zapríčiňujú poškodenie pečene.

[Injekčný roztok (i. m.)]

Nepoužívajte <názov lieku>, ak:

- trpíte existujúcim ochorením pečene,
- trpíte alkoholizmom,
- súbežne užívate ďalšie lieky, o ktorých je známe, že zapríčiňujú poškodenie pečene.

[...]

Upozornenia a opatrenia

[Všetky liekové formy]

Keďže v súvislosti s liečbou flupirtínom boli hlásené zvýšené hladiny pečeneých enzýmov, hepatitída a zlyhávanie pečene, váš lekár vám bude kontrolovať funkciu pečene počas liečby liekom <názov lieku> každý týždeň. Ak testy na funkciu pečene preukážu patologické výsledky, váš lekár vás požiada, aby ste ihneď prestali užívať/používať <názov lieku>.

Ak počas liečby liekom <názov lieku> spozorujete akékoľvek príznaky, ktoré môžu naznačovať poškodenie pečene (napr. strata chuti do jedla, nevoľnosť, vracanie, nepríjemné pocity v brušnej dutine, únava, tmavé sfarbenie moču, žltacka, svrbenie), ak sa vyskytne akýkoľvek z týchto príznakov, musíte ihneď prestať užívať/používať <názov lieku> a vyhľadať lekársku pomoc.

[...]

Pozícia koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh po zvážení odporúčania výboru PRAC z 13. júna 2013 podľa článku 107 písm. k) body 1) a 2) smernice č. 2001/83/ES prijala pozíciu v súvislosti so zmenou podmienok povolení na uvedenie liekov obsahujúcich flupirtín na trh, pre ktoré sú príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa uvedené v prílohe III a ktoré podliehajú podmienkam stanoveným v prílohe IV.