

Priloga II

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za
promet z zdravili pod določenimi pogoji ter podrobna obrazložitev
odstopanj od priporočila odbora PRAC**

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili pod določenimi pogoji ter podrobna obrazložitev odstopanj od priporočila odbora PRAC

Skupina za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh) je preučila priporočilo, navedeno v nadaljevanju, ki ga je za zdravila, ki vsebujejo flupirtin, dne 13. junija 2013 podal Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC).

1. Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo flupirtin, odbora PRAC

Flupirtin je „selektivni odpiralec kalijevih kanalčkov v živčnih celicah“ (selective neuronal potassium channel opener – SNEPCO), ki deluje tako, da zmanjša prekomerno električno aktivnost v možganih, ki je vzrok za številne boleče motnje. Poleg tega deluje tudi kot funkcionalni antagonist receptorja N-metil-D-aspartata (NMDA).

V Evropski uniji je od leta 1984 odobren kot analgetik, ki predstavlja alternativo opioidom in nesteroidnim protivnetnim zdravilom (NSPVZ) za zdravljenje akutnih in kroničnih bolečin (na primer boleče mišične napetosti, tenzijskih glavobolov, bolečin pri raku, dismenoreje in bolečin po poškodbi ali ortopedskem kirurškem posegu).

Flupirtin je na voljo v obliki 100-miligramskih kapsul s takojšnjim sproščanjem, 400-miligramskih tablet s prirejenim sproščanjem, 75- in 150-miligramskih svečk ter raztopine za injiciranje (100 mg). Na splošno so peroralne farmacevtske oblike in svečke indicirane za zdravljenje akutnih in kroničnih bolečin, medtem ko je raztopina za injiciranje indicirana za kratkoročno uporabo pri akutnih bolečinah, na primer po operaciji. Definirani dnevni odmerek (defined daily dose – DDD) po SZO za flupirtin za peroralno uporabo je 400 mg. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 600 mg. Na splošno je priporočljivo, da trajanje zdravljenja določi zdravnik, ki bo predpisal zdravilo, za vsakega bolnika posebej.

Zdravila, ki vsebujejo flupirtin, so trenutno odobrena v 11 državah članicah Evropske unije, kjer se izdajajo le na recept: v Bolgariji, Estoniji, Nemčiji, na Madžarskem, v Italiji, Latviji, Litvi, na Poljskem, Portugalskem, v Romuniji in Slovaški republiki. 100-miligramske kapsule s takojšnjim sproščanjem so na voljo v vseh državah članicah. Ostali odmerki in farmacevtske oblike so na voljo samo v Nemčiji.

Izpostavljenost bolnikov flupirtinu je bila večja v Nemčiji in je enakomerno naraščala od 7,9 milijona DDD leta 2001 do 28,1 milijona DDD leta 2011. 400-miligramske tablete s prirejenim sproščanjem so, čeprav so odobrene samo v Nemčiji, najpogosteje predpisana farmacevtska oblika v Evropski uniji od leta 2007.

Nemški pristojni nacionalni organ (BfArM) je opazil naraščanje števila hepatotoksičnih reakcij (najverjetneje idiosinkratičnih), o katerih poročajo v povezavi s flupirtinom. V obdobju trženja so poročali o skupno 330 primerih bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov; v 49 primerih je prišlo do odpovedi jeter, 15 pa se jih je končalo s smrtnim izidom ali presaditvijo jeter. V objavljenih kliničnih preskušanjih ni poročil o odpovedi jeter. Vendar pa tri objavljene študije^{1,2,3} navajajo

¹ Li C, Ni J, Wang Z in sod. *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.

povišane vrednosti transaminaz pri 3 %, 31 % oziroma 58,6 % bolnikov, zdravljenih s flupirtinom. V drugi publikaciji⁴ je opisanih šest primerov okvare jeter zaradi flupirtina, pri čemer je bila v enem primeru potrebna presaditev jeter.

Na podlagi zgoraj navedenih zadržkov, povezanih z varnostjo, in preučitve trenutno razpoložljivih podatkov o učinkovitosti flupirtina pri zdravljenju kroničnih in akutnih bolečin je BfArM menil, da razmerje med tveganji in koristmi pri zdravljenju kroničnih bolečin ni pozitivno, pri zdravljenju akutnih bolečin pa je lahko pozitivno pod pogojem, da se učinkovito izvajajo ukrepi za zmanjšanje tveganja (npr. omejeno trajanje zdravljenja, natančno spremljanje jeter), zato je dne 28. februarja 2013 sprožil nujni postopek Unije v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES.

Odbor PRAC je pregledal podatke iz kliničnih in predkliničnih študij, epidemioloških študij, spontanah poročil in objavljene literature, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravili in druge zainteresirane strani.

Od leta 1999 je bilo z zdravili, ki vsebujejo flupirtin, zdravljenih skupno 11,8 milijona bolnikov.

Klinična varnost

Glede na bazo podatkov o varnosti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, ki je vodilni na trgu, so do 28. marca 2013 poročali o skupno 570 primerih bolezni jeter, povezanih s flupirtinom, med katerimi je bilo 421 resnih in 149 takih, ki niso bili resni. V večini primerov so poročali o povišanih jetrnih encimih, zlatenici, hepatitisu ali odpovedi jeter.

Stopnja poročanja o boleznih jeter, povezanih z uporabo flupirtina (ne glede na vzrok), je 15,2 primera/100 000 bolnikov na leto (na podlagi izpostavljenosti bolnikov 893.000 bolnikov na leto).

V obdobju od leta 1999 do marca 2013 so iz spontanah poročil in literature ugotovili skupno 136 primerov okvar jeter, povezanih s flupirtinom (z zdravilom povzročena okvara jeter, nekroza jeter, odpoved jeter, vključno s smrtnimi primeri), od tega 15 primerov s smrtnim izidom.

Čas do pojava odpovedi jeter, zabeležen pri spontanah poročilih, je bil 2–3 tedne, 3–8 tednov, 8–13 tednov in > 13 tednov, pri čemer posamezen čas velja za 25 % primerov (podatki o času do pojava odpovedi so bili na voljo za 35 od skupno 49 primerov). Presaditev jeter ali smrtne primere zaradi odpovedi jeter so pri 25 % primerov zabeležili po 3–5 tednih zdravljenja, pri ostalih pa po 60 dneh zdravljenja (podatki so bili na voljo samo za 8 od skupno 15 primerov s smrtnim izidom).

Tako podatki iz literature kot tudi podatki iz randomiziranih kliničnih preskušanj^{1,2,3,4} so pokazali porast označevalcev bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov, povezanih z zdravljenjem s flupirtinom. Pri primerih, ki so bili verjetno povezani z zdravljenjem s flupirtinom in pri katerih so poročali o ponovni uporabi zdravila, so v 93 % primerov opazili ponoven pojav ali poslabšanje simptomov. Ugotovljeno je bilo, da je večina primerov vključevala sočasno uporabo drugih zdravil z znanim tveganjem za neželene učinke na jetra in da lahko kombinacije zaviralcev COX-2 ali nesteroidnih protivnetnih zdravil in flupirtina znatno povečajo intenzivnost neželenih učinkov na jetra, žolčnik in žolčevode.

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 in sod. *Pathology of flupirtine-induced liver injury: a histological and clinical study of six cases.* Virchows Arch 2011; 458(6): 709–16.

Odbor PRAC je upošteval, da bi lahko bila glede na klinične in histološke lastnosti hepatotoksičnost flupirtina imunsko pogojena in da bi bila lahko hepatotoksičnost, povezana z zdravljenjem s flupirtinom, neželeni učinek zdravila tipa B ali idiosinkratična reakcija.

Na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov, opisanih zgoraj, je PRAC zaključil, da je flupirtin povezan s povečanim tveganjem za hepatotoksičnost. Ker do sedaj v prvih dveh tednih zdravljenja niso zabeležili nobenih primerov hepatotoksičnosti, ki bi se končali s smrtnim izidom ali presaditvijo jeter, je odbor zaključil, da bi moralo biti zdravljenje s flupirtinom omejeno na največ dva tedna.

Poleg tega zdravljenje s flupirtinom ni priporočljivo pri bolnikih z že obstoječo boleznijo jeter ali bolnikih, ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki povzročajo okvare jeter. Prav tako je treba skrbno pregledovati delovanje jeter, in sicer enkrat na teden v času zdravljenja s flupirtinom, ki ga je treba ob pojavu simptomov in znakov bolezni jeter prekiniti.

Klinična učinkovitost

Podatki o učinkovitosti flupirtina pri zdravljenju kroničnih bolečin, so zelo omejeni. V večini predloženih študij so preučevali samo obvladovanje bolečin pri kratkoročni uporabi, medtem ko je v večini primerov za obvladovanje kroničnih bolečin potrebna dolgoročna uporaba. Dve predloženi dolgoročni klinični študiji (ki sta bili objavljeni po odobritvi prvega dovoljenja za promet z zdravilom) sta bili nenadzorovani in sta bili namenjeni spremljanju uporabe flupirtina v obdobju od 2–6 mesecev⁵ in enega leta^{6,7}.

Dejansko nobena od razpoložljivih študij, zasnovanih za spremljanje učinkovitosti, ni trajala več kot 8 tednov.

PRAC je upošteval tudi, da so glede na trenutna znanstvena dognanja, ki vključujejo smernice za klinične raziskave zdravil za zdravljenje nociceptivne bolečine (CPMP/EWP/612/00), potrebni klinični podatki za najmanj 3 mesece zdravljenja blagih do zmerno hudih kroničnih bolečin v hrbtu. To je še zlasti pomembno pri vzorcu bolečin v hrbtu zaradi pričakovane visoke stopnje spontane remisije.

Zato je odbor menil, da je učinkovitost zdravil, ki vsebujejo flupirtin, pri obvladovanju kroničnih bolečin zelo omejena. Ob upoštevanju hepatotoksičnosti in zelo omejene učinkovitosti je PRAC zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi za zdravila, ki vsebujejo flupirtin, pri obvladovanju kroničnih bolečin ni več pozitivno.

PRAC je menil, da je bila v študijah kratkoročne uporabe učinkovitost flupirtina pri akutnih bolečinah vsaj primerljiva z učinkovitostjo primerjalnih zdravilnih učinkovin. Meni, da obstaja dovolj dokazov o učinkovitosti pri indikaciji akutne (nociceptivne) bolečine (blage, zmerne in hude).

Ukrepi za zmanjšanje tveganja

PRAC je v sklopu ukrepov za zmanjšanje tveganja predlagal spremembo informacij o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo flupirtin. S spremembami bi v informacije vključili omejitev zdravljenja

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 a long period 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 in sod.: *Die Langzeitverträglichkeit von Flupirtin. Offene multizentrische Studie über ein Jahr.* Fortschr. Med. 111 (1993) 46–50.

na največ dva tedna ter posledično uporabo samo pri akutnih bolečinah in v primerih, ko so ostali analgetiki kontraindicirani.

Za zmanjšanje tveganja za hepatotoksičnost, povezanega s flupirtinom, je treba v času zdravljenja opravljati tudi natančne preglede delovanja jeter in kontraindicirati uporabo pri bolnikih z že obstoječo boleznijo jeter. Poleg tega je pogostost porasta označevalcev bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov, opaženega v kliničnih študijah, povzročila večjo pojavnost teh neželenih učinkov zdravila, zato so potrebne spremembe informacij o zdravilu v zvezi s tem.

Točno besedilo za zadevna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC) in navodila za uporabo, ki ga je priporočil PRAC, je navedeno v Prilogi III k temu priporočilu.

V zvezi s tveganjem za hepatotoksičnost je PRAC menil, da bi bilo za zagotovitev varne in učinkovite uporabe pri akutnih bolečinah treba priporočiti dodatne ukrepe za zmanjšanje tveganja.

Prav tako je priporočil, da se vsako leto predloži redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila.

PRAC je odobril neposredno obvestilo zdravstvenim delavcem (Direct Healthcare Professional Communication – DHPC), da se jih seznani z izidom tega pregleda, zlasti z omejeno indikacijo ter najdaljšim trajanjem zdravljenja, in da se jih opozori na tveganje za hepatotoksičnost ter ukrepe, potrebne za zmanjšanje tega tveganja.

Prav tako se je PRAC dogovoril, da je treba skupaj z načrtom za obvladovanje tveganja predložiti tudi protokol za študijo uporabe zdravila, s katero bi razjasnili prakse pri predpisovanju med običajno klinično uporabo pri reprezentativni skupini zdravnikov, ki predpisujejo ta zdravila.

PRAC je nadalje zahteval, da se v okviru načrta za obvladovanje tveganja predloži študija varnosti zdravila v obdobju trženja (PASS), namenjena oceni učinkovitosti dejavnosti za zmanjšanje tveganja.

Poleg tega je potrebno tudi izobraževalno gradivo, s katerim se bo zdravnike, ki bodo predpisovali zdravilo, in bolnike natančno seznanilo s tveganjem za hepatotoksičnost, povezanim s flupirtinom, in ukrepi, potrebnimi za zmanjšanje tega tveganja. PRAC je zahteval, da se gradivo predloži v okviru načrta za obvladovanje tveganja.

Razmerje med tveganji in koristmi

Na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov, opisanih zgoraj, je PRAC zaključil, da je flupirtin povezan s povečanim tveganjem za hepatotoksičnost. Ker do sedaj v prvih dveh tednih zdravljenja niso zabeležili nobenih primerov hepatotoksičnosti, ki bi se končali s smrtnim izidom ali presaditvijo jeter, je PRAC zaključil, da bi morale biti zdravljenje s flupirtinom omejeno na največ dva tedna. Zaradi tega dejstva in zelo omejene učinkovitosti flupirtina pri obvladovanju kroničnih bolečin je PRAC zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi za zdravila, ki vsebujejo flupirtin, pri obvladovanju kroničnih bolečin ni več pozitivno.

V zvezi z zdravljenjem akutnih bolečin je PRAC menil, da so koristi še vedno večje od tveganja za hepatotoksičnost, kadar je zdravljenje z drugimi analgetiki (npr. nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, šibkimi opioidi) kontraindicirano. PRAC je zaključil, da je treba za zagotovitev pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi pri tej indikaciji zdravljenje omejiti na največ 2 tedna.

Poleg tega je zdravljenje s flupirtinom kontraindicirano pri bolnikih z že obstoječo boleznijo jeter in bolnikih, ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki povzročajo okvare jeter. Prav tako je treba skrbno pregledovati delovanje jeter, in sicer enkrat na teden v času zdravljenja s flupirtinom, ki ga je treba ob pojavu simptomov in znakov bolezni jeter prekiniti. Poleg tega se je PRAC dogovoril o dodatnih dejavnostih farmakovigilance in ukrepih za zmanjšanje tveganja.

Splošni zaključki in pogoji dovoljenj za promet z zdravili

Po preučitvi vseh podatkov, ki so jih v obliki pisne dokumentacije in ustnih obrazložitev predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravili, je PRAC zaključil, da:

- a. morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravili sponzorirati študijo o varnosti zdravila v obdobju trženja in nadaljnje vrednotenje rezultatov študije;
- b. morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravili izvajati ukrepe za zmanjšanje tveganja;
- c. so potrebne spremembe dovoljenj za promet z zdravili.

PRAC je menil, da je treba izdati neposredno obvestilo zdravstvenim delavcem (DHPC), da se jih seznani z izidom tega pregleda.

Prav tako je priporočil, naj imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru predloži celovit načrt za obvladovanje tveganja (RMP). V okviru RMP je treba predložiti tudi protokol študije uporabe zdravila, s katero bi razjasnili prakse pri predpisovanju teh zdravil med običajno klinično uporabo pri reprezentativni skupini zdravstvenih delavcev, ki predpisujejo ta zdravila, in opredelili glavne razloge za predpisovanje.

PRAC je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil(a) z vsebnostjo flupirtina pri zdravljenju akutnih bolečin še vedno pozitivno, če se upoštevajo dogovorjene omejitve, opozorila, druge spremembe informacij o zdravilu, dodatne dejavnosti farmakovigilance in dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja.

Glede razmerja med tveganji in koristmi pri obvladovanju kroničnih bolečin je PRAC zaključil, da razmerje pri tej indikaciji ni več pozitivno.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju:

- PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo flupirtin;
- PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke o varnosti in učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo flupirtin, iz kliničnih in predkliničnih študij, epidemioloških študij, spontanih poročil in objavljene literature, ter podatke, ki so jih predložile zainteresirane strani, zlasti v povezavi s tveganjem za hepatotoksičnost;
- PRAC meni, da je iz podatkov o varnosti razvidno, da se pri zdravljenju, ki traja več kot 2 tedna, poveča tveganje za hepatotoksičnost, pri čemer podatki vključujejo tudi primere, ki so se končali s smrtnim izidom ali presaditvijo jeter;
- PRAC je menil, da je učinkovitost zdravil, ki vsebujejo flupirtin, pri obvladovanju kroničnih bolečin zelo omejena. Ob upoštevanju hepatotoksičnosti in zelo omejene učinkovitosti je

PRAC zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi za zdravila, ki vsebujejo flupirtin, pri obvladovanju kroničnih bolečin ni več pozitivno;

- PRAC je na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov o varnosti zaključil, da bi bilo treba za ohranitev pozitivnega razmerja med koristmi in tveganji pri obvladovanju akutnih bolečin trajanje zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo flupirtin, omejiti na 2 tedna in uporabo kontraindicirati pri bolnikih z že obstoječo boleznijo jeter. Poleg tega bi bilo treba v času zdravljenja vsak teden pregledati delovanje bolnikovih jeter in prekiniti zdravljenje, če bi se pojavili znaki težav z jetri;
- PRAC je zaključil tudi, da so potrebni dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja, na primer informacije za bolnike in zdravstvene delavce. Odbor se je dogovoril o neposrednem obvestilu zdravstvenim delavcem in rokih za njegovo razdelitev ter določil, da je treba izvesti študijo varnosti v obdobju trženja ter tudi študijo uporabe zdravila;

je PRAC zaključil, da v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES razmerje med tveganji in koristmi za zdravila, ki vsebujejo flupirtin, pri obvladovanju kroničnih bolečin ni pozitivno.

PRAC je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi za zdravila, ki vsebujejo flupirtin, pri zdravljenju akutnih bolečin še vedno pozitivno, če se upoštevajo dogovorjene omejitve, kontraindikacije, opozorila, druge spremembe informacij o zdravilu in dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja.

PRAC je v skladu s členom 107j(3) Direktive 2001/83/ES z večino glasov priporočil:

- a. naj imetniki dovoljenj za promet z zdravili sponzorirajo študijo varnosti zdravila v obdobju trženja in nadaljnje vrednotenje rezultatov študije ter tudi študijo uporabe zdravila (glejte Prilogo IV – Pogoji dovoljenj za promet z zdravili);
- b. naj imetniki dovoljenj za promet z zdravili izvajajo ukrepe za zmanjšanje tveganja;
- c. spremembo (skladno s spremembami informacij o zdravilu, kot je navedeno v Prilogi III) pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo flupirtin (glejte Prilogo I).

2. Podrobna obrazložitev odstopanj od priporočila PRAC

Potem ko je pregledala priporočilo, ki ga je izdal PRAC, se je skupina CMDh strinjala s splošnimi znanstvenimi zaključki in podlago za priporočilo. Vendar pa je menila, da so potrebne spremembe besedila, predlaganega za 2. poglavje navodila za uporabo, ki bi natančno odražale spremembe, ki jih je PRAC priporočil za poglavje 4.3 „Kontraindikacije“ v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Zato je CMDh spremenila besedilo tega poglavja, kot sledi:

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo < ime zdravila >

[Besedilo, navedeno spodaj, je treba vstaviti v ustrezna poglavja]

[Peroralne farmacevtske oblike in svečke]

Ne <jemljite><uporablajte> zdravila <ime zdravila>, če:

- imate že obstoječo bolezen jeter;
- trpite za alkoholizmom;
- sočasno uporabljate druga zdravila, ki povzročajo okvare jeter.

[Raztopina za injiciranje (i.m.)]

Ne uporabljajte zdravila <ime zdravila>, če:

- imate že obstoječo bolezen jeter;
- trpite za alkoholizmom;
- sočasno uporabljate druga zdravila, ki povzročajo okvare jeter.

[...]

Opozorila in previdnostni ukrepi

[Vse farmacevtske oblike]

Zdravnik bo v času zdravljenja z zdravilom <ime zdravila> vsak teden preverjal delovanje vaših jeter, saj so v povezavi z uporabo flupirtina poročali o povišanih ravneh jetrnih encimov, hepatitisu in odpovedi jeter. Če bo zdravnik pri preverjanju delovanja jeter opazil patološke spremembe, vam bo predlagal, da nemudoma prekinete jemanje/uporabo zdravila <ime zdravila>.

Če v času zdravljenja z zdravilom <ime zdravila> opazite katere koli simptome, ki bi lahko kazali na okvaro jeter (npr. izguba teka, slabost, bruhanje, nelagodje v trebuhu, utrujenost, temen urin, zlatenica, pruritus), morate prenehati jemati/uporabljati zdravilo <ime zdravila> in se takoj posvetovati z zdravnikom.

[...]

Stališče CMDh

Skupina CMDh je na podlagi preučitve priporočila, ki ga je dne 13. junija 2013 v skladu s členom 107k(1) in (2) Direktive 2001/83/ES podal PRAC, sprejela stališče o spremembi pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo flupirtin, skladno z besedili ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, opredeljenimi v Prilogi III, in pod pogoji, določenimi v Prilogi IV.