

Anness II

Konkluzjonijet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

FI-2013, bħala riżultat ta' proċedura tal-Unjoni urġenti skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE (EMA/H/A-107i/1363), l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq (MAs) għall-prodotti mediċinali li fihom flupirtine ġew varjati biex jimponu restrizzjonijiet u miżuri tal-imminimizzar tar-riskju implimentati fid-dawl tar-riskju ta' ħsara fil-fwied. FI-2017, riżultati ta' studji ta' osservazzjoni imposti bħala eżitu ta' din il-proċedura tal-unjoni urġenti indikaw grad baxx ta' konformità mat-termini għall-użu awtorizzati tal-prodotti mediċinali li fihom flupirtine, u b'mod aktar speċifiku, mar-restrizzjonijiet u l-miżuri tal-imminimizzar tar-riskju msemija hawn fuq. Barra minn hekk, baqgħu jiġu rċevuti f'EudraVigilance (EV) każijiet ta' ħsara fil-fwied indotta mill-mediċina (DILI) bi prodotti mediċinali li fihom flupirtine rrapportati bħala prodotti suspettati jew li jinteraġixxu.

Fid-dawl tar-riżultati tal-istudju riċenti u peress li għadhom qegħdin jiġu rrapportati każijiet ta' ħsara fil-fwied, l-awtorità nazzjonali kompetenti Ġermaniża (BfArM) ikkunsidrat li l-impatt tar-riskju ta' ħsara fil-fwied fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn il-prodotti mediċinali u l-adegwatezza tal-miżuri tal-imminimizzar tar-riskju relatati, għandhom jiġu riveduti.

Għalhekk, fid-19 ta' Ottubru 2017, BfArM tat bidu għal referenza skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE bħala riżultat ta' dejta tal-farmakovigilanza, u talbet lill-PRAC biex jivvaluta l-impatt tat-tħassib imsemmi hawn fuq, fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom flupirtine u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq rilevanti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati.

Il-PRAC adotta rakkomandazzjoni, fit-8 ta' Frar 2018 li dak iż-żmien giet ikkunsidrata mis-CMDh, skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

Flupirtine huwa "aġent li jiftaħ il-kanal tal-potassju newronali selettiv" li jaġixxi billi jiftaħ il-kanali tal-potassju Kv7 li jwassal għal antagoniżmu tar-riċettur ta' N-methyl-D-aspartate funzjonali. Barra minn hekk, ġie deskritt effett faċilitatorju fuq riċetturi ta' aċidu gamma-aminobutirriku A.

FI-2013, inbdiet proċedura tal-unjoni urġenti skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE (EMA/H/A-107i/1363) wara r-rappurtar miżjud ta' reazzjonijiet ta' epatotossicità b'assoċjazzjoni ma' flupirtine. Abbażi tar-reviżjoni tad-data kollha disponibbli dak iż-żmien, il-PRAC ikkonkluda li flupirtine huwa assoċjat ma' riskju miżjud ta' epatotossicità. Dak iż-żmien, il-PRAC ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju jibqa' favorevoli fil-ġestjoni ta' uġiġh akut meta tiġi kontraindikata kura b'analġeżiċi oħra (eż. antinfjammatorji nonsteroidali, opjojdi dgħajfa) sakemm ikunu ġew implimentati għadd ta' miżuri tal-imminimizzar tar-riskju. Dawn kienu jinkludu r-restrizzjoni tad-durata massima tal-kura għal ġimagħtejn, kontraindikazzjoni f'pazjenti b'marda tal-fwied preeżistenti jew li jkunu qegħdin jieħdu medikazzjoni oħra b'mod konkomitanti magħrufa li tikkawża ħsara fil-fwied mill-mediċina u monitoraġġ kull ġimgħa tal-funzjonijiet tal-fwied. Dawn il-miżuri ġew ikkomunikati lill-professjonist tal-kura tas-saħħa (HCP) rilevanti f'ittra u ġie implimentat materjal edukattiv sabiex jinforma lill-preskriventi u lill-pazjenti dwar ir-riskju u l-miżuri assoċjati sabiex jimminimizzawh. L-MAHs kienu meħtieġa jwettqu studju dwar l-użu magħmul mill-mediċina (DUS) sabiex jikkarakterizza l-prattiki tal-preskrizzjoni u studju dwar is-sikurezza wara l-awtorizzazzjoni (PASS) sabiex jevalwa l-effettività tal-attivitajiet tal-imminimizzar tar-riskju.

Il-PRAC ikkunsidra d-data kollha dwar is-sigurtà u l-effikaċja li għadha kif giet disponibbli, inkluża informazzjoni pprovduta mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq dwar każijiet ta' ħsara fil-fwied, riżultati tal-istudji ta' osservazzjoni msemija hawn fuq (DUS u PASS), data disponibbli f'EudraVigilance u l-letteratura xjentifika, fil-kuntest tad-data riveduta fil-proċedura preċedenti skont l-Artikolu 107i.

II-PRAC huwa tal-opinjoni li r-riżultati tal-istudji li jkunu għadhom kif ġew disponibbli jappoġġjaw l-effikaċja ta' flupirtine fil-ġestjoni ta' uġiġh (noċiċettiv) akut (ħafif, moderat u sever) li ntwera preċedentement fil-provi kliniċi. Ġie nnutat li ma setgħet tiġi identifikata l-ebda linja gwida medika li tirrakkomanda l-użu ta' flupirtine fi kwalunkwe indikazzjoni tal-uġiġh.

Data minn rapporti spontanji u mil-letteratura tikkonferma r-riskju ta' ħsara fil-fwied mhux prevista u potenzjalment fatali assoċjata mal-użu ta' prodotti mediċinali li fihom flupirtine. Sa mir-reviżjoni preċedenti, ġew irċevuti każijiet ta' ħsara fil-fwied indotta mill-mediċina (DILI), inklużi każijiet ta' insuffiċjenza akuta tal-fwied, każijiet li jehtieġu trapjant u każijiet b'riżultat fatali. Ġew irċevuti wkoll każijiet serji wara l-implimentazzjoni tal-miżuri tal-imminimizzar tar-riskju relatati. II-PRAC ikkunsidra li d-data ta' sigurtà li għadha kif ġiet disponibbli, ikkonfermat ir-riskju magħruf ta' ħsara fil-fwied mhux prevista u potenzjalment fatali.

Minkejja l-limitazzjonijiet tagħhom, is-sitt studji ta' osservazzjoni mwettqa wrew b'mod konsistenti nuqqas sostanzjali ta' konformità mal-miżuri meħtieġa sabiex jiġi mminimizzat ir-riskju ta' epatotossicità. Barra minn hekk, ir-rapporti tal-każijiet individwali ta' tossicità epatobiljari juru proporzjon sostanzjali ta' każijiet b'nuqqas ta' konformità mar-restrizzjonijiet tas-sigurtà.

II-PRAC ikkonkluda li filwaqt li l-użu tal-prodotti li fihom flupirtine naqas, il-miżuri implimentati ma kinux effettivi biex jimminimizzaw ir-riskju ta' epatotossicità għal livell aċċettabbli.

II-PRAC iddiskuta jekk imminimizzar tar-riskju ulterjuri jnaqqasx biżżejjed ir-riskju ta' epatotossicità. Dan kien jinkludi materjal addizzjonali sabiex issir komunikazzjoni dwar il-miżuri preċedenti, it-tnaqqis tad-daqs tal-pakkett, u introduzzjoni ta' twissija ġdida fir-rigward ta' fatturi ta' riskju ġenetiku. Madankollu, meta jiġi kkunsidrat il-falliment tal-miżuri preċedenti, in-nuqqas ta' fatturi ta' riskju sensitivi biżżejjed biex jipprevedu r-riskju ta' epatotossicità, l-ambjent kliniku fejn jintużaw dawn il-prodotti mediċinali, il-PRAC ma setax jidentifika jekk miżuri ulterjuri jiżgurawx imminimizzar effettiv tar-riskju ta' epatotossicità assoċjata mal-użu ta' prodotti mediċinali li fihom flupirtine. Għalhekk, fid-dawl tal-impossibbiltà li r-riskju ta' epatotossicità jiġi mminimizzat biżżejjed, il-PRAC ikkonkluda li dan ir-riskju huwa akbar mill-benefiċċji ta' flupirtine fil-kura ta' uġiġh akut, meta tiġi kontraindikata kura ma' analġeżiċi oħra. Barra minn hekk, il-PRAC ma setax jidentifika kondizzjonijiet li jekk jiġu ssodisfati fil-futur juru bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju għal dawn il-prodotti fl-indikazzjoni attwali tagħhom. Konsegwentement, il-PRAC jirrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom flupirtine.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi

- II-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li tirriżulta mid-data tal-farmakovigilanza għall-prodotti mediċinali li fihom flupirtine (ara Anness I).
- II-PRAC irreveda d-data kollha dwar is-sigurtà u l-effikaċja li għadha kif ġiet disponibbli, inkluża informazzjoni pprovduta mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq dwar każijiet ta' ħsara fil-fwied, riżultati tal-istudji ta' osservazzjoni, data disponibbli f'EudraVigilance u l-letteratura xjentifika, fil-kuntest tad-dejta riveduta fil-proċedura preċedenti EMEA/H/A-107i/1363 u fir-rigward tar-riskju ta' epatotossicità assoċjata mal-prodotti mediċinali li fihom flupirtine.
- II-PRAC ikkunsidra li m'hemm l-ebda informazzjoni sinifikanti ġdida dwar l-effikaċja murija ta' flupirtine fil-ġestjoni ta' uġiġh (noċiċettiv) akut (ħafif, moderat u sever).
- II-PRAC ikkonkluda li d-data ta' sigurtà tikkonferma li l-użu ta' prodotti mediċinali li fihom flupirtine huwa assoċjat ma' riskju ta' ħsara fil-fwied mhux prevista u potenzjalment fatali.

- Meta jiġu kkunsidrati r-rapporti godda ta' ħsara fil-fwied, flimkien mar-riżultati tal-istudji ta' osservazzjoni, li jindikaw konformità baxxa ħafna mal-miżuri rrakkomandati fl-2013 għall-imminimizzar tar-riskju ta' epatotossicità, il-PRAC ikkonkluda li dawn il-miżuri ma kinux effettivi biex jimminimizzaw b'mod adegwat ir-riskju ta' epatotossicità.
- Il-PRAC iddiskuta proposti tal-imminimizzar tar-riskju ulterjuri u kkonkluda li l-ebda miżura affidabbli ma tiżgura mminimizzar effettiv tar-riskju ta' epatotossicità għal livell aċċettabbli u li għalhekk dan ir-riskju huwa akbar mill-benefiċċji ta' flupirtine fil-kura ta' uġiġħ akut, meta tiġi kontraindikata kura ma' analġeżiċi oħra.
- Barra minn hekk, il-PRAC ma setax jidentifika xi kondizzjoni, li s-sodisfazzjon tagħha juri bilanċ pożittiv bejn benefiċċju u r-riskju għall-prodotti mediċinali li fihom flupirtine fl-indikazzjoni attwali tagħhom.

Bħala konsegwenza, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom flupirtine m'għadux favorevoli.

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-Kumitat jirrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom flupirtine.

Požizzjoni tas-CMDh

Wara li ġiet riveduta r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet u r-raġunijiet globali għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Konklużjoni globali

Bħala konsegwenza, is-CMDh, jikkunsidra li l-prodotti mediċinali li fihom flupirtine jagħmlu l-ħsara u l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tagħhom mhuwiex favorevoli.

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, is-CMDh jirrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom flupirtine.