

## **Anness II**

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq soġġetti għal kondizzjonijiet u spjegazzjoni dettaljata għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq soġġett għal kondizzjonijiet u spjegazzjoni dettaljata għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Is-CMDh ikkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC ta' hawn taht datata t-13 ta' Ġunju 2013 fir-rigward tal-prodotti mediċinali li fihom flupirtine.

### **1. Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali li fihom flupirtine mill-PRAC**

Flupirtine huwa '*selective neuronal potassium channel opener*' (SNEPCO) li jaġixxi billi jnaqqas l-attività elettrika eċċessiva li twassal għal ħafna stati ta' uġiġh. Jaġixxi wkoll bħala antagonist funzjonali tar-riċettur N-methyl-D-aspartate (NMDA).

Ilu awtorizzat fl-Unjoni Ewropea sa mill-1984 bħala analġesiku alternattiv għall-opjojdi u Mediċini Anti-Infjammatorji Mhux Sterojdi (NSAIDs) għall-kura ta' uġiġh akut u kroniku (bħal tensjoni muskolari bl-uġiġh, uġiġh ta' rasijiet minħabba tensjoni, uġiġh tal-kanċer, dismenorrea u uġiġh wara trawma jew kirurġija ortopedika jew korrimenti).

Flupirtine huwa disponibbli bħala kapsuli b'rilaxx immedjat ta' 100 mg, pillola b'rilaxx modifikat ta' 400 mg, suppożitorji ta' 75 mg u 150 mg u bħala soluzzjoni għal injezzjoni (100 mg). B'mod ġenerali, il-formulazzjonijiet orali u s-suppożitorji huma indikati għall-kura ta' uġiġh akut u kroniku filwaqt li l-injettabbli hija indikata għall-użu għal żmien qasir għal uġiġh akut bħal uġiġh ta' wara operazzjoni. Id-doża definita ta' kuljum tad-WHO (DDD) għal flupirtine orali hija ta' 400 mg. Id-doża massima ta' kuljum m'għandhiex taqbeż is-600 mg. B'mod ġenerali, huwa rakkomandat li t-tul tal-kura jiġi stabbilit individwalment minn min jippreskrivi.

Prodotti mediċinali li fihom flupirtine huma attwalment approvati fi 11-il Stat Membru (MSs) tal-Unjoni b'riċetta ta' tabib biss: il-Bulgarija, l-Estonja, il-Ġermanja, l-Ungerija, l-Italja, il-Latvja, il-Litwanja, il-Polonja, il-Portugall, ir-Rumanija u r-Repubblika Slovakkja. Il-kapsuli b'rilaxx immedjat ta' 100 mg huma disponibbli fl-MSs kollha. Id-doži u l-forom farmaċewtiċi l-oħra huma disponibbli fil-Ġermanja biss.

L-esponiment tal-pazjent għal flupirtine kienet akbar fil-Ġermanja u żdiedet b'mod stabbli minn DDD ta' 7,9 miljuni fl-2001 għal DDD ta' 28,1 miljun fl-2011. Il-pilloli b'rilaxx modifikat ta' 400 mg, għalkemm awtorizzati fil-Ġermanja biss, huma l-aktar formulazzjoni preskritta fl-Unjoni sa mill-2007.

L-Awtorità Nazzjonali Kompetenti Ġermaniża (BfArM) identifikat għadd dejjem jikber ta' reazzjonijiet ta' epatotossicità (probabbilment idjosinkratiċi) irrapportati f'rabta ma' flupirtine. Total ta' 330 disturb tal-fwied u tal-marrara ġie rrapportat wara t-tqeghid fis-suq, li minnhom 49 kienu jinvolvu insuffiċjenza tal-fwied u 15 kellhom eżitu fatali jew irriżultaw fi trapjant tal-fwied. Ma kien hemm l-ebda rapport ta' insuffiċjenza tal-fwied minn provi kliniċi ppubblikati. Madankollu, tliet studji ppubblikati<sup>1,2,3</sup> rrapportaw żieda fit-transaminaži fi 3%, 31% u 58.6% rispettivament, tal-pazjenti li rċevew kura bi flupirtine. Ppubblikazzjoni oħra<sup>4</sup> ddeskriviet sitt każijiet ta' ħsara fil-fwied minħabba flupirtine, inkluż wieħed li kien jeħtieġ trapjant tal-fwied.

<sup>1</sup> 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;

<sup>2</sup> 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;

<sup>3</sup> 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;

<sup>4</sup> 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;

Abbażi tat-tħassib dwar is-sigurtà ta' hawn fuq u wara kunsiderazzjoni tal-evidenza attwali tal-effikaċċja ta' flupirtine fil-kura ta' uġiġħ kroniku u akut, il-BfArM ikkunsidrat li l-benefiċċju-riskju ma kienx favorevoli fil-kura ta' uġiġħ kroniku u potenzjalment favorevoli f' uġiġħ akut soġġett għall-implimentazzjoni effettiva ta' miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji (eż. tul limitat ta' kura, monitoraġġ tal-fwied mill-qrib) u għalhekk fit-28 ta' Frar 2013 bdiet proċedura urġenti tal-unjoni taħt l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE.

Il-PRAC irreveda d-dejta sottomessa mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u minn partijiet interessati oħra, studji epidemjoloġiċi, rapporti spontanji u letteratura ppubblikata minn studji kliniċi u mhux kliniċi.

B'kollox, sa mill-1999, 11.8 miljun pazjent irċevew kura bi prodotti mediċinali li fihom flupirtine.

### **Sigurtà klinika**

Sat-28 ta' Marzu 2013 ġie rrapportat total ta' 570 rapport ta' każijiet epatiċi serji (421) u mhux serju (149) bi flupirtine, kif xieraq lid-dejtabejż dwar is-sigurtà tal-MAH mexxej tas-suq. Ħafna mill-każijiet kienu rapporti ta' żieda fl-enzimi tal-fwied, suffeġra, epatite jew insuffiċjenza epatika.

Ir-rata ta' rappurtar għal każijiet epatiċi bi flupirtine (irrispettivament mill-kawżalità) hija ta' 15,2 każijiet/100 000 pazjent snin (abbażi ta' esponiment tal-pazjent ta' 893, 000 pazjent fis-sena).

Matul il-perjodu tal-1999 sa Marzu 2013 kienu identifikati total ta' 136 rapport ta' ħsara fil-fwied minħabba l-mediċina flupirtine (DILI, nekrozi epatika, insuffiċjenza tal-fwied inkluż każijiet fatali) f'rappurtar spontanju u fil-letteratura nkluż 15-il każ b'eżitu fatali.

Iż-żmien għall-bidu tal-insuffiċjenza tal-fwied osservat f'rappurtar spontanju kien ta' 25 % għal kull wieħed mill-każijiet wara 2-3 ġimgħat, wara 3-8 ġimgħat, wara 8-13-il ġimgħa u wara >13-il ġimgħa (informazzjoni dwar iż-żmien għall-bidu kienet disponibbli f'35 każ mit-total ta' 49 każ). Trapjanti tal-fwied jew każijiet fatali bħala riżultat ta' insuffiċjenza tal-fwied deheru wara 3-5 ġimgħat ta' kura f'25% tal-każijiet u l-bqija wara 60 jum ta' kura (informazzjoni hija disponibbli biss minn 8 każijiet mit-total ta' 15-il każ fatali).

Dejta mil-letteratura kif ukoll dejta minn provi kliniċi każwali<sup>1,2,3,4</sup> urew żieda fil-markaturi għal indeboliment epato-biljari assoċjati mal-kura ta' flupirtine. Każijiet possibbilment relatati ma' kura bi flupirtine, u bl-għoti mill-ġdid irrapportati, kellhom aggravar tas-sintomi jew is-sintomi reġġhu feġġew mill-ġdid fi 93% tal-każijiet. Huwa rikonoxxut li l-maġġoranza tal-każijiet kienu jinkludu medikazzjoni konkomitanti magħrufa li għandha l-potenzjal għal reazzjonijiet epatiċi avversi u li l-kombinazzjoni ta' inibituri ta' COX-2 jew NSAIDs ma' flupirtine tista' żżid b'mod sinifikanti s-severità ta' reazzjonijiet epato-biljari.

Il-PRAC innota li abbażi tal-karatteristiċi kliniċi u istoloġiċi, l-epatotossicità ta' flupirtine tista' tkun medjata mis-sistema immunitarja u li l-epatotossicità assoċjata mal-kura bi flupirtine tista' tkun reazzjoni avversa tal-mediċina tat-tip B jew idjosinkratika.

Abbażi tad-dejta attwalment disponibbli kif deskritt hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li flupirtine huwa assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' epatotossicità. Peress li s'issa fl-ewwel ġimgħatejn ta' kura ma ġie identifikat l-ebda każ ta' epatotossicità inklużi każijiet b'eżitu fatali jew li rriżultaw fi trapjant tal-fwied, il-PRAC ikkonkluda li l-użu ta' flupirtine għandu jiġi ristrett għal massimu ta' ġimgħatejn ta' kura.

Barra minn hekk, kura b'flupirtine mhijiex rakkomandata f'pazjenti b'mard pre-eżistenti tal-fwied jew jittieħed b'mod konkomitanti ma' mediċina oħra magħrufa li tikkawża ħsara fil-fwied. Barra minn hekk, il-funzjoni tal-fwied għandha tinżamm taħt monitoraġġ mill-qrib jiġifieri kull ġimgħa matul il-kura bi flupirtine li għandha titwaqqaf jekk ikun hemm sintomi u sinjali ta' disturbi fil-fwied.

## Effikaċja klinika

Dejta dwar l-effikaċja ta' flupirtine fl-użu ta' uġiġh kroniku hija limitata ħafna. Ħafna mill-istudji pprezentati huma fil-ġestjoni tal-uġiġh fl-użu fuq perjodu qasir biss u f'ħafna mill-każijiet il-ġestjoni ta' uġiġh kroniku hija maħsuba għall-użu fuq perjodu twil fil-biċċa l-kbira tal-każijiet. Iż-żewġ studji kliniċi fuq perjodu twil ipprezentati (li saru disponibbli sa mill-għoti tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq inizjali) ma kinux ikkontrollati u kienu jirrigwardaw studju dwar l-użu ta' flupirtine fuq perjodu ta' 2 – 6 xhur<sup>5</sup> u fuq sena<sup>6,7</sup>.

Fil-fatt, studji disponibbli mfassla għall-effikaċja huma għal perjodi mhux itwal minn 8 ġimgħat.

II-PRAC innota wkoll li skont it-tagħrif xjentifiku attwali, inkluż in-Nota għal Gwida dwar l-investigazzjoni klinika ta' prodotti mediċinali għall-kura ta' uġiġh *nociceptive* (CPMP/EWP/612/00) hemm il-ħtieġa ta' dejta klinika ta' mill-anqas 3 xhur għall-kura ta' uġiġh kroniku ħafif sa moderatament sever fid-dahar. Dan huwa partikolarment importanti fir-rigward ta' mudell tal-uġiġh fid-dahar minħabba r-rata għolja mistennija ta' remissjoni spontanja.

Għalhekk, il-PRAC ikkunsidra li prodotti mediċinali li fihom flupirtine juru biss effikaċja limitata ħafna fil-ġestjoni ta' uġiġh kroniku. Fid-dawl tal-epatotossicità u l-effikaċja limitata ħafna, il-PRAC ikkonkluda li benefiċċju/riskju għal prodotti mediċinali li fihom flupirtine fil-ġestjoni ta' uġiġh kroniku m'għadux favorevoli.

II-PRAC ikkunsidra li fl-istudji dwar l-użu fuq perjodu qasir, l-effikaċja ta' flupirtine f'uġiġh akut kienet tal-anqas komparabbli mal-komparaturi. II-PRAC iqis li hemm biżżejjed evidenza dwar l-effikaċja fl-indikazzjoni ta' uġiġh akut (*nociceptive*) (ħafif, moderat u sever).

## Miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Bħala parti mill-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji, il-PRAC irrakkomanda emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott għall-prodotti mediċinali kollha li fihom flupirtine. L-emendi għandhom l-għan li jirriflettju l-użu ristrett ta' massimu ta' ġimagħtejn ta' kura, konsegwentement għall-użu biss f'uġiġh akut u meta analġesiċi oħra jkunu kontraindikati.

Barra minn hekk, bil-mira tal-minimizzazzjoni tar-riskju ta' epatotossicità assoċjata ma' flupirtine, għandu jsir monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni tal-fwied matul il-kura u l-użu tiegħu huwa kontraindikati f'pazjenti b'mard pre-eżistenti tal-fwied. Barra minn hekk, il-frekwenza taż-żieda osservata f'markaturi epato-biljari fi studji kliniċi twassal għal frekwenza ogħla ta' okkorrenza ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina u konsegwentement għal emendi lill-informazzjoni dwar il-prodotti f'dan ir-rigward.

II-formulazzjoni eżatta rakkomandata mill-PRAC lis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) u l-Fuljett ta' Tagħrif (PIL) jinsabu fl-Anness III ta' din ir-rakkomandazzjoni.

Fid-dawl tar-riskji ta' epatotossicità l-PRAC ikkunsidra li kien hemm il-ħtieġa li jiġu rakkomandati miżuri ulterjuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji biex tiġi żgurata s-sigurtà u l-użu effettiv f'uġiġh akut.

II-PRAC irrakkomanda wkoll li r-Rapporti Perjodiċi ta' Aġġornament dwar is-Sigurtà għandhom jiġu sottomessi kull sena.

<sup>5</sup> 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

<sup>6</sup> 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, (għall-pubblikazzjoni ara wkoll taħt)

<sup>7</sup> Herrmann WM, Hiersemenzel R, Aigner M et al.: *Die Langzeitverträglichkeit von Flupirtin. Offene multizentrische Studie über ein Jahr.* Fortschr. Med. 111 (1993) 46-50

Il-PRAC approva Komunikazzjoni Diretta lill-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa (DHPC), biex ir-riżultat tar-reviżjoni attwali jiġi kkomunikat lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa, b'mod partikolari, l-indikazzjoni ristretta u t-tul massimu ta' użu u biex jiġi enfasizzat ir-riskju ta' epatotossicità u l-miżuri neċessarji meħtieġa biex dan ir-riskju jitnaqqas.

Il-PRAC qabel ukoll dwar il-ħtieġa ta' pjan għall-ġestjoni tar-riskju biex jiġi ppreżentat flimkien ma' protokoll għal studju dwar l-użu tal-medicina bil-għan li jiġu kkaratterizzati l-prattiki ta' preskrizzjoni matul użu kliniku tipiku fi gruppi rappreżentattivi ta' min jippreskrivi.

Barra minn hekk, il-PRAC talab li l-protokoll ta' Studju dwar is-Sigurtà wara l-Awtorizzazzjoni (PASS) għandu jiġi ppreżentat fis-sottomissjoni tal-pjan għall-ġestjoni tar-riskju, biex tiġi evalwata l-effikaċja tal-attivitajiet għall-minimizzazzjoni tar-riskji.

Fl-aħħar nett hemm il-ħtieġa ta' materjal edukattivi sabiex b'mod ċar jinforma lil min jippreskrivi u lill-pazjenti dwar ir-riskju ta' epatotossicità assoċjata ma' flupirtine u dwar il-miżuri neċessarji biex ir-riskju jitnaqqas. Dawn intalbu mill-PRAC biex jiġu ppreżentati fil-pjan għall-ġestjoni tar-riskju.

### **Bilanċ tal-benefiċċju-riskju**

Abbażi tad-dejta attwalment disponibbli kif deskritt hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li flupirtine huwa assoċjat ma' riskju akbar ta' epatotossicità. Peress li s'issa fl-ewwel ġimagħtejn ta' kura ma kien identifikat l-ebda każ ta' epatotossicità, inkluż każijiet b'eżitu fatali jew li rriżultaw fi trapjant tal-fwied, il-PRAC ikkonkluda li l-użu ta' flupirtine għandu jiġi ristrett għal massimu ta' ġimagħtejn. Fid-dawl ta' dan u tal-effikaċja limitata ħafna ta' flupirtine fil-ġestjoni ta' uġiġh kroniku, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' prodotti medicinali li fihom flupirtine fil-ġestjoni ta' uġiġh kroniku m'għadux favorevoli.

Għall-kura ta' uġiġh akut, il-PRAC irrakkomanda li l-benefiċċju għadu akbar minn ir-riskju ta' epatotossicità meta kura b'analġesiċi oħra (eż. medicini anti-infjammatorji mhux sterojdi, opjojdi ħfief) tkun kontraindikata. Sabiex jiġi żgurat benefiċċju/riskju favorevoli f'din l-indikazzjoni, il-PRAC ikkonkluda li l-kura għandha tiġi ristretta għal massimu ta' ġimagħtejn.

Barra minn hekk, kura bi flupirtine hija kontraindikata f'pazjenti b'mard pre-eżistenti tal-fwied jew meta jittieħed b'mod konkomitanti ma' medicina oħra magħrufa li tikkawża ħsara fil-fwied. Barra minn hekk, il-funzjoni tal-fwied għandha tinzamm taħt monitoraġġ mill-qrib jiġifieri kull ġimgħa matul il-kura bi flupirtine li għandha titwaqqaf jekk ikun hemm sintomi u sinjali ta' disturbi fil-fwied. Barra minn hekk il-PRAC qabel dwar attivitajiet addizzjonali ta' farmakoviġilanza u miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji.

### **Konkluzjonijiet ġenerali u kondizzjonijiet għall-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq**

Wara li kkunsidra d-dejta ġenerali sottomessa pprovduta mill-MAHs bil-miktub u fl-ispjegazzjoni orali, il-PRAC ikkonkluda li:

- a. id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhom jisponsorjaw studju dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni flimkien mal-valutazzjoni ta' segwitu tar-riżultati ta' dak l-istudju;

- b. id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhom jimplementaw miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji;
- c. l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għandhom jiġu varjati.

II-PRAC ikkunsidra li kien hemm il-ħtieġa ta' Komunikazzjoni diretta lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa (DHPC) biex jiġi kkomunikat ir-riżultat ta' din ir-reviżjoni.

II-PRAC irrakkomanda wkoll li l-MAH għandu jissottometti pjan sħiħ għall-ġestjoni tar-riskju (RMP) f'perjodu ta' żmien partikolari. Bħala parti mir-RMP għandu wkoll jiġi ppreżentat il-protokoll ta' studju dwar l-użu tal-medicina biex jiġu kkaratterizzati l-prattiki ta' preskrizzjoni għall-prodotti mediċinali matul użu kliniku tipiku fi gruppi rappreżentattivi ta' min jippreskrivu u biex jiġu evalwati r-raġunijiet ewlenin għall-preskrizzjoni.

II-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ tar-riskju-benefiċċju ta' prodott(i) mediċinali li fih(om) flupirtine fil-kura ta' uġiġħ akut jibqa' favorevoli soġġett għar-restrizzjonijiet, twissijiet, tibdil ieħor lill-informazzjoni dwar il-prodott, attivitajiet addizzjonali ta' farmakoviġilanza u miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji maqbula.

Fir-rigward tal-ġestjoni ta' uġiġħ kroniku l-PRAC ikkonkluda li l-benefiċċju-riskju f'din l-indikazzjoni m'għadux favorevoli.

### **Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Billi,

- II-PRAC ikkunsidra l-proċedura taħt l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE, għal prodotti mediċinali li fihom flupirtine.
- II-PRAC irreveđa d-dejta kollha disponibbli minn studji kliniċi u mhux kliniċi, studji epidemjoloġiċi, rapporti spontanji u letteratura ppubblikata dwar is-sigurtà u l-effikaċċja ta' prodotti mediċinali li fihom flupirtine, kif ukoll is-sottomissjonijiet tal-partijiet interessati b'mod partikolari fir-rigward tar-riskju ta' epatotossicità.
- II-PRAC huwa tal-fehma li d-dejta mis-sigurtà tipprovdi evidenza għal zieda fir-riskju ta' epatotossicità nkluż każijiet b'ezitu fatali jew li rriżultaw fi trapjant tal-fwied meta t-tul tal-kura jkun itwal minn ġimagħtejn.
- II-PRAC ikkunsidra li prodotti mediċinali li fihom flupirtine juru biss effikaċċja limitata ħafna fil-ġestjoni ta' uġiġħ kroniku. Fid-dawl tal-epatotossicità u l-effikaċċja limitata ħafna l-PRAC ikkonkluda li l-benefiċċju/riskju għal prodotti mediċinali li fihom flupirtine fil-ġestjoni ta' uġiġħ kroniku m'għadux favorevoli.
- II-PRAC ikkonkluda li fid-dawl tad-dejta attwalment disponibbli dwar is-sigurtà sabiex jinżamm benefiċċju/riskju favorevoli fil-ġestjoni ta' uġiġħ akut, prodotti mediċinali li fihom flupirtine għandu jkollhom tul ta' kura ristrett għal ġimagħtejn, u jiġi kontraindikati f'pazjenti b'mard pre-eżistenti tal-fwied. Barra minn hekk, il-pazjenti għandu jkollhom il-funzjoni tal-fwied tagħhom immonitorjata wara kull ġimgħa sħiħa ta' kura u l-kura għandha titwaqqaf jekk ikun hemm sinjali ta' problemi fil-fwied.
- II-PRAC ikkonkluda wkoll li kien hemm il-ħtieġa ta' miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji bħal informazzjoni lill-pazjenti u lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa. Sar qbil dwar komunikazzjoni diretta lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa, flimkien mal-iskadenzi għad-distribuzzjoni u li għandu jsir studju dwar is-sigurtà ta' wara l-awtorizzazzjoni kif ukoll studju dwar l-użu tal-medicina.

II-PRAC, bħala konsegwenza, ikkonkluda li skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-bilanċ tar-riskju-benefiċċju għal prodotti mediċinali li fihom flupirtine fil-ġestjoni ta' uġiġh kroniku mhuwiex favorevoli.

II-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju għal prodotti mediċinali li fihom flupirtine jibqa' favorevoli fil-kura ta' uġiġh akut soġġett għar-restrizzjonijiet, kontraindikazzjonijiet, twissijiet, tibdil ieħor lill-informazzjoni dwar il-prodott u miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji maqbula.

Skont l-Artikolu 107j(3) tad-Direttiva 2001/83/KE, il- PRAC irrakkomanda b'maġġoranza li

- a. id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhom jisponsorjaw studju dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni flimkien mal-valutazzjoni ta' segwitu tar-riżultati ta' dak l-istudju, kif ukoll studju dwar l-użu tal-mediċina (ara Anness IV – Kondizzjonijiet tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq);
- b. id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhom jimplementaw miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji;
- c. l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali li fihom flupirtine (ara Anness I) għandhom jiġu varjati (skont it-tibdil lill-informazzjoni dwar il-prodott kif stabbilit fl-Anness III).

## **2. Spjegazzjoni dettaljata għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh qabel mal-konkluzjonijiet xjentifiċi ġenerali u r-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni. Madankollu, is-CMDh ikkunsidra li kien hemm il-ħtieġa ta' tibdil lill-kitba proposta fis-sezzjoni 2 tal-PL, sabiex l-emendi rakkomandati mill-PRAC lis-sezzjoni 4.3 tal-SmPC "kontraindikazzjonijiet" jiġu riflessi b'mod preċiż.

Is-CMDh għalhekk irriformula din is-sezzjoni, kif ġej:

### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża < isem tal-prodott >**

*[Il-formulazzjoni ta' hawn taħt għandha tiddaħħal fis-sezzjonijiet rilevanti]*

#### **[Forom farmaċewtiċi orali u suppożitorji]**

**M'għandekx <tieħu><tuża><Isem tal-Prodott > jekk inti:**

- tbat minn mard pre-eżistenti tal-fwied
- tbat mill-alkoħoliżmu
- tuża b'mod konkomitanti prodotti mediċinali oħra magħrufa li jikkawżaw ħsara fil-fwied minħabba l-mediċina.

#### **[Soluzzjoni għal injezzjoni (i.m.)]**

**Tużax <Isem tal-Prodott > jekk inti:**

- tbat minn mard pre-eżistenti tal-fwied
- tbat mill-alkoħoliżmu
- tuża b'mod konkomitanti prodotti mediċinali oħra magħrufa li jikkawżaw ħsara fil-fwied minħabba l-mediċina.

[...]

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

#### **[Forom farmaċewtiċi kollha]**

It-tabib tiegħek se jittestja l-funzjoni tal-fwied kull ġimgħa matul il-kura bi < Isem tal-Prodott > għaliex zieda fil-livelli tal-enzimi fil-fwied, epatite u insuffiċjenza tal-fwied ġew irrapportata b'rabta ma' terapija b'flupirtine. Jekk it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied juru riżultati patoloġiċi t-tabib tiegħek se jgħidlek tieqaf tiehu/tuża < Isem tal-Prodott > minnufih.

Jekk tosserva xi sintomi li jstgħu jindikaw ħsara epatika waqt kura bi < Isem tal-Prodott > (eż. telf ta' aptit, nawżja, rimettar, skumdità addominali, għejja, awrina skura, suffejra, prurite) għandek tieqaf tiehu/tuża < Isem tal-Prodott > u tfittex parir mediku minnufih jekk iseħħu xi sintomi bħal dawn.  
[...]

### **Požizzjoni tas-CMDh**

Is-CMDh wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC datata t-13 ta' Ġunju 2013 skont l-Artikolu 107k(1) u (2) tad-Direttiva 2001/83/KE laħaq pożizzjoni dwar il-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali li fihom flupirtine li għalihom is-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III u soġġetti għall-kundizzjonijiet stabbiliti fl-Anness IV.