

Приложение II

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба при спазване на условията и подробните обяснения за разликите от препоръката на PRAC

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба при спазване на условията и подробните обяснения за разликите от препоръката на PRAC
CMDh разгледа препоръката на PRAC по-долу от 13 юни 2013 г. по отношение на лекарствените продукти, съдържащи флупиртин.

1. Цялостно обобщение на научната оценка на лекарствени продукти, съдържащи флупиртин, от PRAC

Флупиртин е лекарство, „отварящо селективно невроналните калиеви канали“ (SNEPCO), което действа чрез намаляване на прекомерната електрическа активност, която води до много болезнени състояния. Той също така действа като функционален антагонист на N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторите.

Разрешен е за употреба в Европейския съюз от 1984 г. насам като алтернативен аналгетик на опиоиди и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) за лечение на остра и хронична болка (като болезнена мускулна напрегнатост, главоболия вследствие на напрежение, ракова болка, дисменорея и болка след травма или ортопедична операция, или наранявания).

Флупиртин се предлага под формата на 100 mg капсули с незабавно освобождаване, 400 mg таблетка с модифицирано освобождаване, 75 mg и 150 mg супозитории и под формата на инжекционен разтвор (100 mg). Като цяло, пероралните форми и супозиториите са показани за лечение на остра и хронична болка, докато формите за инжекционно приложение са показани за краткосрочна употреба за лечение на остра болка, например следоперативна болка. Определената от СЗО дневна доза (ОДД) за флупиртин за перорално приложение е 400 mg. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 600 mg. Като цяло се препоръчва продължителността на лечението да се определя индивидуално от предписващия лекар.

Понастоящем лекарствени продукти, съдържащи флупиртин, са одобрени в 11 държави членки (ДЧ) на Съюза, като се отпускат по лекарско предписание: България, Естония, Германия, Унгария, Италия, Латвия, Литва, Полша, Португалия, Румъния и Словашката република. Капсули с незабавно освобождаване от 100 mg се предлагат във всички ДЧ. Други дозировки и фармацевтични форми се предлагат само в Германия.

Експозицията на пациентите на флупиртин е по-голяма в Германия и се увеличава постоянно от 7,9 милиона ОДД през 2001 г. до 28,1 милиона ОДД през 2011 г. Таблетките от 400 mg с модифицирано освобождаване, макар и разрешена за употреба само в Германия, е най-предписваната лекарствена форма в Съюза от 2007 г. насам.

Националният компетентен орган на Германия (BfArM) установи все по-голям брой хепатотоксични реакции (вероятно идиосинкратични), съобщени във връзка с флупиртин. Съобщени са общо 330 чернодробни и жлъчни нарушения след пускане на пазара, от които 49 включват чернодробна недостатъчност, а 15 са с фатален изход или са довели до чернодробна трансплантация. Няма съобщения за чернодробна недостатъчност от публикувани клинични изпитвания. Три публикувани проучвания обаче^{1,2,3} отчитат повишени трансаминази съответно при 3%, 31% и 58,6% от пациентите, лекувани с флупиртин. Друга

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;

публикация⁴ описва шест случая на флупиртин-индуцирано увреждане на черния дроб, включително такава, което изисква трансплантация на черен дроб.

Въз основа на горните опасения за безопасността и в допълнение към разглеждането на настоящите доказателства за ефикасността на флупиртин за лечението на хронична и остра болка, BfArM счита съотношението полза/риск за неблагоприятно за лечение на хронична болка и потенциално благоприятно за лечение на остра болка, при ефективно прилагане на мерките за минимизиране на риска (например ограничена продължителност на лечението, внимателно проследяване на чернодробната функция) и поради това на 28 февруари 2013 г. започва спешна процедура в рамките на Съюза съгласно член 107и от Директива 2001/83/ЕО.

PRAC преразглежда данните, подадени от притежателите на разрешението за употреба и други заинтересовани страни от клинични и неклинични проучвания, епидемиологични проучвания, спонтанни доклади и публикуваната литература.

Като цяло, от 1999 г. насам 11,8 милиона пациенти са лекувани с лекарствени продукти, съдържащи флупиртин.

Клинична безопасност

До 28 март 2013 г. са съобщени общо 570 доклада за сериозни (421) и несериозни (149) случаи на чернодробни нежелани реакции с флупиртин в съответствие с базата данни за безопасността на лидера на ПРУ на пазара. Повечето случаи са съобщения за повишаване на чернодробните ензими, жълтеница, хепатит или чернодробна недостатъчност.

Честотата на съобщаване на случаи на чернодробни увреждания с флупиртин (независимо от причинно-следствената връзка) е от 15,2 случая/100 000 пациентогодини (въз основа на експозиция на пациента на 893 000 пациентогодини).

През периода от 1999 г. до март 2013 г. при спонтанни съобщения и в литературата, включително 15 случая с фатален изход, са идентифицирани общо 136 съобщения за увреждане на черния дроб, индуцирано от лекарства, съдържащи флупиртин (DILI, чернодробна некроза, чернодробна недостатъчност, включително смъртни случаи).

Времето до поява на чернодробна недостатъчност, наблюдавана при спонтанни съобщения, е 25% за всеки от случаите след 2-3 седмици, след 3-8 седмици, след 8-13 седмици и след > 13 седмици (информация за времето до появата е налична в 35 от общо 49 случая). В 25% от случаите след 3-5 седмици лечение се наблюдават случаи на чернодробна трансплантация или смъртни случаи в резултат на чернодробна недостатъчност, а останалите след 60 дни лечение (достъпна е информация само от 8 случая от общо 15 смъртни случая).

Данните от литературата, както и от рандомизирани клинични изпитвания⁴ показват увеличение на маркерите за жлъчно-чернодробни увреждания, свързани с лечението с флупиртин. Съобщените случаи, възможно свързани с лечението с флупиртин и с повторно влизане, в 93% от случаите са с рецидив или влошаване на симптомите. Известно е, че по-голямата част от случаите включват съпътстващо лечение с потенциал за чернодробни нежелани лекарствени реакции и че комбинацията от COX-2 инхибитори или НСПВС с флупиртин може значително да увеличи тежестта на реакциите от страна на чернодробно-жлъчната система.

PRAC отбелязва, че въз основа на клинични и хистологични характеристики хепатотоксичността на флупиртин може да бъде имуномедирана и че хепатотоксичността, свързана с лечението с флупиртин, може да бъде тип В или идиосинкротична нежелана лекарствена реакция.

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;

Въз основа на наличните към момента данни, както е описано по-горе, PRAC заключава, че флупиртин е свързан с повишен риск от хепатотоксичност. Тъй като до момента през първите две седмици от лечението не са идентифицирани случаи на хепатотоксичност, включително с фатален изход или които да водят до чернодробна трансплантация, PRAC заключава, че приложението на флупиртин трябва да се ограничи до лечение с продължителност максимум две седмици.

В допълнение, не се препоръчва лечение с флупиртин при пациенти с предшестващо чернодробно заболяване или приемащи едновременно други лекарства, за които е известно, че причиняват чернодробно увреждане. Освен това, чернодробната функция трябва да бъде внимателно наблюдавана, т.е. седмично по време на лечението с флупиртин, което трябва да се преустанови при симптоми и признаци на чернодробни нарушения.

Клинична ефикасност

Данните за ефикасността на флупиртин, когато се прилага при хронична болка, са много ограничени. Повечето представени проучвания са при лечението на болка само при краткосрочна употреба, а в повечето случаи лечението на хронична болка е предназначено за продължителна употреба. Представените две дългосрочни клинични проучвания (които са достъпни от момента на издаването на първоначалното разрешение за употреба) са неконтролирани и се отнасят до употребата на флупиртин за период от 2- до 6-месечно проучване⁵ и за едногодишен период^{6,7}.

Всъщност, наличните проучвания за ефикасността са предназначени за периоди, не по-дълги от 8 седмици.

PRAC също отбелязва, че според съвременните научни познания, включително Ръководството за клинично изследване на лекарствени продукти за лечение на ноцицептивна болка (CPMP/EWP/612/00), за лечението на лека до умерено тежка хронична болка в гърба се изискват клинични данни за най-малко 3 месеца. Това е особено важно по отношение на характеристиките на болка в гърба поради очаквания висок процент на спонтанна ремисия.

Поради това PRAC счита, че лекарствените продукти, съдържащи флупиртин, показват само много ограничена ефикасност при лечението на хронична болка. С оглед на хепатотоксичността и много ограничената ефикасност PRAC заключава, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи флупиртин, при лечението на хронична болка вече не е благоприятно.

PRAC счита, че при проучвания на краткосрочната употреба ефикасността на флупиртин при остра болка е поне подобна на тази на лекарството, използвано за сравнение. PRAC счита, че са налице достатъчно доказателства за ефикасността при показанието за остра (ноцицептивна) болка (лека, умерена и тежка).

Мерки за минимизиране на риска

Като част от мерките за минимизиране на риска PRAC препоръчва изменения на информацията на продукта за всички лекарствени продукти, съдържащи флупиртин. Целта на

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

промените е да се отрази ограниченото приложение за максимум две седмици лечение, съответно само за употреба при остри болки и когато други аналгетици са противопоказни.

Също така с цел минимизиране на риска от хепатотоксичност, свързан с флупиртин, по време на лечението трябва да се извършва внимателно проследяване на чернодробната функция и неговата употреба е противопоказана при пациенти с предшестващо чернодробно заболяване. Освен това, честотата на наблюдаваното нарастване на хепато-билиарните маркери в клинични проучвания води до по-висока честота на възникване на тези нежелани лекарствени реакции и последващите в тази връзка изменения в информацията за продукта.

Точният текст, препоръчан от PRAC, към съответните точки на кратката характеристика на продукта (КХП) и листовката (Л), е включен в приложение III на настоящата препоръка.

С оглед на рисковете от хепатотоксичност PRAC счита за необходимо да се препоръчат допълнителни мерки за минимизиране на риска, за да се гарантира безопасното и ефективно прилагане при остра болка.

PRAC също препоръчва ежегодно подаване на Периодичните актуализирани доклади за безопасност.

PRAC одобрява директно съобщение до медицинските специалисти (DHPC) за съобщаване на резултатите от настоящото преразглеждане на медицинските специалисти, по-специално ограниченото показание и максималната продължителност на приложение, както и да се подчертае рискът от хепатотоксичност и необходимите мерки, за да се сведе до минимум този риск.

PRAC се съгласява и с необходимостта от подаването на план за управление на риска заедно с протокол за проучване на лекарствената употреба с цел да се характеризират практиките за предписване по време на типична клинична употреба в представителни групи от лекари.

Освен това PRAC иска подаването на протокола от проучването за безопасност след издаване на разрешение (PASS) да бъде в рамките на подаването на плана за управление на риска, за оценка на ефективността на дейностите за минимизиране на риска.

Накрая, необходими са обучителни материали за ясно информиране на лекарите и пациентите относно рисковете от хепатотоксичност, свързани с флупиртин, и необходимите мерки за намаляване на риска. PRAC иска те да бъдат подадени в рамките на плана за управление на риска.

Съотношение полза/риск

Въз основа на наличните към момента данни, както е описано по-горе, PRAC заключава, че флупиртин е свързан с повишен риск от хепатотоксичност. Тъй като до момента през първите две седмици от лечението не са идентифицирани случаи на хепатотоксичност, включително с фатален изход или които да водят до чернодробна трансплантация, PRAC заключава, че приложението на флупиртин трябва да се ограничи до максимум две седмици. С оглед на това и на много ограничената ефикасност на флупиртин при лечението на хронична болка, PRAC заключава, че съотношението полза/риск на лекарствени продукти, съдържащи флупиртин, при лечението на хронична болка вече не е благоприятно.

PRAC счита, че за лечение на остра болка ползата все още надхвърля риска от хепатотоксичност, когато лечението с други аналгетици (напр. нестероидни противовъзпалителни лекарства, слаби опиоиди) е противопоказано. За да се гарантира благоприятно съотношение полза/риск при това показание, PRAC заключава, че лечението трябва да се ограничи до максимум 2 седмици.

В допълнение, лечение с флупиртин е противопоказано при пациенти с предшестващо чернодробно заболяване или приемащи едновременно други лекарства, за които е известно, че причиняват чернодробно увреждане. Освен това, чернодробната функция трябва да бъде внимателно наблюдавана, т.е. седмично по време на лечението с флупиртин, което трябва да се преустанови при симптоми и признаци на чернодробни нарушения. Освен това PRAC одобрява провеждането на допълнителни дейности по проследяване на лекарствената безопасност и мерки за минимизиране на риска.

Цялостно заключение и условия на разрешенията за употреба

След като разгледа всички подадени данни, предоставени от ПРУ в писмен вид и при устното обяснение, PRAC заключава, че:

- a. притежателите на разрешението за употреба трябва да спонсорира проучване за безопасност след получаване на разрешение и последваща оценка на резултатите от това проучване;
- b. притежателите на разрешението за употреба трябва да прилагат мерки за минимизиране на риска;
- c. разрешенията за употреба трябва да се променят.

PRAC счита, че за съобщаване на резултатите от настоящото преразглеждане е необходимо директно съобщение до медицинските специалисти (DHPC).

PRAC също препоръчва ПРУ да подаде пълен план за управление на риска (RMP) в рамките на определен период от време. Протоколът от проучване на лекарствената употреба с цел да се характеризират практиките за предписване на лекарствените продукти по време на типична клинична употреба в представителни групи от лекари и да се оценят основните причини за предписване, също трябва да се представи като част от ПУР.

PRAC заключава, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи флупиртин, при лечението на остра болка остава положително при спазване на ограниченията, предупрежденията, други промени в информацията за продукта, допълнителни дейности по проследяване на лекарствената безопасност и договорените допълнителни мерки за минимизиране на риска.

По отношение на лечението на хронична болка PRAC заключава, че съотношението полза/риск при това показание вече не е благоприятно.

Основания за препоръка на PRAC

Като се има предвид, че

- PRAC разгледа процедурата по член 107и от Директива 2001/83/ЕО за лекарствени продукти, съдържащи флупиртин.
- PRAC преразглежда всички налични данни от клинични и неклинични проучвания, епидемиологични проучвания, спонтанни съобщения и публикуваната литература относно безопасността и ефикасността на лекарствени продукти, съдържащи флупиртин, както и данни, подадени от заинтересованите страни, по-специално по отношение на риска от хепатотоксичност.
- PRAC е на мнение, че данните от проучването за безопасността представят доказателства за повишен риск от хепатотоксичност, включително случаи с фатален

изход или които водят до чернодробна трансплантация, когато продължителността на лечението е по-дълга от 2 седмици.

- PRAC счита, че лекарствени продукти, съдържащи флупиртин, показват само много ограничена ефикасност при лечението на хронична болка. С оглед на хепатотоксичността и много ограничената ефикасност PRAC заключава, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи флупиртин, при лечението на хронична болка вече не е благоприятно.
- PRAC заключава, че с оглед на наличните към момента данни за безопасността, за да се поддържа положително съотношение полза/риск при лечението на остра болка, продължителността на лечението с лекарствените продукти, съдържащи флупиртин, трябва да бъде ограничена до 2 седмици, а лечението да бъде противопоказано при пациенти с предшестващо чернодробно заболяване. В допълнение чернодробната функция на пациентите трябва да се проследява след всяка пълна седмица на проведено лечение и лечението да бъде спряно, ако има признаци на чернодробни проблеми.
- PRAC също заключава, че са необходими допълнителни мерки за минимизиране на риска, като например информация за пациентите и медицинските специалисти. Постигнато е съгласие относно директно съобщение до медицинските специалисти заедно със сроковете за разпространение, както и относно необходимостта да се извърши проучване за безопасност след получаване на разрешение и проучване на лекарствената употреба.

В резултат на това PRAC заключава, че в съответствие с член 116 от Директива 2001/83/ЕО съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи флупиртин, при лечението на хронична болка не е благоприятно.

PRAC заключава, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи флупиртин, остава положително при лечението на остра болка при спазване на договорените ограничения, противопоказания, предупреждения, други промени в информацията на продукта и допълнителни мерки за минимизиране на риска.

В съответствие с член 107й, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО PRAC препоръчва с мнозинство:

- а. притежателите на разрешението за употреба да финансират проучване за безопасност след получаване на разрешение и последваща оценка на резултатите от това проучване, както и проучване на лекарствената употреба (вж. приложение IV – Условия на разрешенията за употреба);
- б. притежателите на разрешението за употреба трябва да прилагат мерки за минимизиране на риска;
- в. разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи флупиртин (вж. приложение I), трябва да се променят (в съответствие с промените в информацията на продукта, както е посочено в приложение III).

2. Подробно обяснение за разликите от препоръката на PRAC

След преразглеждане на препоръката на PRAC CMDh се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката. CMDh обаче счита, че са необходими промени на текста, предложен в точка 2 на листовката, за да се отразят точно препоръчаните от PRAC изменения в точка 4.3 „Противопоказания“ на КХП.

Поради това CMDh преформулира тази точка, както следва:

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате <име на продукта>

[Текстът по-долу следва да бъде включен в съответните точки]

[Перорални фармацевтични форми и супозитории]

Не <приемайте> <използвайте> <Име на продукта>, ако:

- страдате от предшестващо чернодробно заболяване
- страдате от алкохолизъм
- едновременно прилагате други лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват увреждане на черния дроб.

[Инжекционен разтвор (i.m.)]

Не <използвайте> <Име на продукта>, ако:

- страдате от предшестващо чернодробно заболяване
- страдате от алкохолизъм
- едновременно прилагате други лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват увреждане на черния дроб.

[...]

Предупреждения и предпазни мерки

[Всички фармацевтични форми]

Вашият лекар ще изследва функцията на черния дроб всяка седмица по време на лечението с <Име на лекарствения продукт>, тъй като са съобщавани повишени нива на чернодробните ензими, хепатит и чернодробна недостатъчност във връзка с лечението с флупиртин. Ако чернодробните функционални тестове показват патологични резултати, Вашият лекар ще Ви каже незабавно да прекратите приема/употребата на <Име на лекарствения продукт>.

Ако по време на лечението с <Име на лекарствения продукт> наблюдавате някакви симптоми, които могат да покажат чернодробно нарушение (например загуба на апетит, гадене, повръщане, коремен дискомфорт, умора, потъмняване на урината, жълтеница, пруритус), трябва да преустановите приема/употребата на <Име на лекарствения продукт> и незабавно да потърсите медицинска помощ при поява на такива симптоми.

[...]

Становище на CMDh

Като разгледа препоръката на PRAC от 13 юни 2013 г. съгласно член 107к (параграф 1) и (параграф 2) от Директива 2001/83/ЕО, CMDh прие становище за промяна на условията на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи флупиртин, за които съответните точки от кратката характеристика на продукта и листовката са посочени в приложение III и при спазване на условията, определени в приложение IV.