

## **Anexo II**

**Conclusiones científicas y motivos de la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización sujeta a condiciones y explicación pormenorizada de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC**

## **Conclusiones científicas y motivos de la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización sujeta a condiciones y explicación pormenorizada de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC**

El CMDh consideró la siguiente recomendación del PRAC de fecha 13 de junio de 2013 relativa a los medicamentos que contienen flupirtina.

### **1. Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos que contienen flupirtina efectuada por el PRAC**

La flupirtina es un «activador neuronal selectivo de potasio» (SNEPCO) que actúa reduciendo el exceso de actividad eléctrica causante de muchos estados dolorosos. También actúa como antagonista funcional de los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA).

Está autorizada en la Unión Europea desde 1984 como analgésico alternativo a los opioides y a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para el tratamiento del dolor agudo y crónico (por ejemplo, las tensiones musculares dolorosas, las cefaleas tensionales, el dolor canceroso, la dismenorrea y el dolor posterior a un traumatismo o a una cirugía ortopédica o producido por lesiones).

La flupirtina se presenta en cápsulas de liberación inmediata de 100 mg, comprimidos de liberación modificada de 400 mg, supositorios de 75 mg y de 150 mg y solución inyectable (100 mg). En general, las formulaciones orales y los supositorios están indicados para el tratamiento del dolor agudo y crónico, mientras que la presentación inyectable está indicada para el uso a corto plazo en el dolor agudo como el dolor posoperatorio. La dosis diaria definida (DDD) por la OMS para la flupirtina es de 400 mg. La dosis diaria máxima no debe superar los 600 mg. En general, se recomienda que el médico establezca la duración del tratamiento para cada paciente de forma individual.

En la actualidad hay medicamentos que contienen flupirtina autorizados en 11 Estados miembros de la Unión Europea, de venta solo con receta médica: Bulgaria, Estonia, Alemania, Hungría, Italia, Letonia, Lituania, Polonia, Portugal, Rumanía y Eslovaquia. Las cápsulas de 100 mg de liberación inmediata se comercializan en todos los Estados miembros. Otras dosis y formas farmacéuticas se comercializan únicamente en Alemania.

La exposición del paciente a la flupirtina ha sido mayor en Alemania y ha ido aumentando de un modo constante desde los 7,9 millones de DDD en 2001 a los 28,1 millones de DDD en 2011. Los comprimidos de liberación modificada de 400 mg, aunque solo se han autorizado en Alemania, son la formulación más prescrita en la unión desde 2007.

La autoridad nacional competente de Alemania (BfArM) identificó un número creciente de reacciones de hepatotoxicidad (probablemente idiosincrásicas) notificadas como asociadas a la flupirtina. Se notificaron 330 trastornos hepáticos y biliares posteriores a la comercialización, 49 de ellos implicaron insuficiencia hepática y 15 tuvieron un desenlace mortal o requirieron un trasplante hepático. En los ensayos clínicos publicados no se han notificado otros casos de insuficiencia hepática. Sin embargo, sí se han notificado niveles elevados de transaminasas en el 3%, 31% y 58,6%, respectivamente de los pacientes tratados con flupirtina en tres estudios publicados.<sup>1</sup> 2<sup>3</sup> En otra publicación<sup>4</sup> se describieron seis casos de lesión hepática inducida por la flupirtina, uno de los cuales necesitó un trasplante hepático.

---

<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;

Tras estas reservas de seguridad y después de considerar las pruebas actuales de la eficacia de la flupirtina en el tratamiento del dolor agudo y crónico, la BfArM consideró que la relación riesgo/beneficio no es favorable en el tratamiento del dolor crónico y puede ser favorable en el dolor agudo siempre que se apliquen medidas de minimización del riesgo eficaces (p. ej., limitar la duración del tratamiento, una vigilancia hepática rigurosa) y, por lo tanto, el 28 de febrero de 2013 inició un procedimiento urgente de la Unión Europea al amparo del artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE.

El PRAC revisó los datos presentados por los titulares de las autorizaciones de comercialización y otras partes interesadas, de ensayos clínicos y no clínicos, estudios epidemiológicos, informes espontáneos y bibliografía publicada.

En conjunto, desde 1999, se han tratado 11,8 millones de pacientes con medicamentos que contienen flupirtina.

### **Seguridad clínica**

Hasta el 28 de marzo de 2013 se ha notificado un total de 570 casos hepáticos graves (421) y no graves (149) con flupirtina, según la base de datos de seguridad del TAC líder del mercado. La mayoría fueron informes de aumento de los niveles de las enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis o insuficiencia hepática.

La tasa de notificación de casos hepáticos con flupirtina (independientemente de la causalidad) es de 15,2 casos/100 000 años-paciente (basada en una exposición del paciente de 893.000 años-paciente).

Durante el periodo desde 1999 a marzo de 2013, se ha identificado un total de 136 informes espontáneos y en la bibliografía de lesión hepática inducida por la flupirtina (DILI, necrosis hepática, insuficiencia hepática, entre ellos algunos casos mortales), de los cuales 15 tuvieron un desenlace mortal.

El tiempo hasta el inicio de la insuficiencia hepática observado en la notificación espontánea fue del 25% para cada uno de los casos después de 2-3 semanas, después de 3-8 semanas y después de 8-13 semanas y después de > 13 semanas (se dispuso de información sobre el tiempo de inicio en 35 casos del total de 49 casos). Se observó trasplante hepático o casos mortales causados por insuficiencia hepática 3-5 semanas después del tratamiento en el 25% de los casos y el resto después de 60 días de tratamiento (solo se dispone de información de 8 casos de un total de 15 casos mortales).

Los datos de la bibliografía y de los ensayos clínicos aleatorizados<sup>1,2,3,4</sup> mostraron un aumento de los marcadores de insuficiencia hepatobiliar asociada al tratamiento con flupirtina. En el 93% de los casos posiblemente asociados al tratamiento con flupirtina y con reexposición notificada volvieron a presentar síntomas o estos empeoraron. Se reconoce que la mayoría de los casos incluyó

---

<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;

medicación concomitante con potencial confirmado de producir reacciones adversas hepáticas y que la combinación de inhibidores de la COX-2 o AINE y flupirtina puede aumentar significativamente la gravedad de las reacciones hepatobiliares.

Basándose en las características clínicas e histológicas, el PRAC observó que la hepatotoxicidad de la flupirtina puede ser inmunitaria y que es posible que la hepatotoxicidad asociada al tratamiento con flupirtina sea una reacción adversa de tipo B o idiosincrásica.

A partir de los datos disponibles en la actualidad descritos anteriormente, el PRAC concluyó que la flupirtina se asocia a un aumento del riesgo de hepatotoxicidad. Dado que hasta ahora en las primeras dos semanas de tratamiento no se han identificado casos de hepatotoxicidad con desenlace mortal o necesidad de un trasplante hepático, el PRAC concluyó que el uso de la flupirtina debe limitarse a un máximo de dos semanas de tratamiento.

Además, no se recomienda tratar con flupirtina a pacientes con hepatopatía preexistente ni administrarla simultáneamente con otro fármaco que se haya comprobado, sea causante de lesiones hepáticas. Además, se debe mantener una vigilancia rigurosa de la función hepática, es decir, semanalmente durante el tratamiento con flupirtina, que se interrumpirá en el caso de que se observen síntomas y signos de trastornos hepáticos.

### **Eficacia clínica**

Los datos de eficacia de la flupirtina cuando se emplea para el dolor crónico son muy limitados. La mayoría de los estudios presentados solo hacen referencia al tratamiento del dolor a corto plazo y el tratamiento del dolor crónico requiere un uso prolongado en la mayor parte de los casos. Los dos estudios clínicos de largo plazo presentados (disponibles desde la concesión de la autorización de comercialización inicial) carecieron de controles y consideraron el uso de la flupirtina durante un periodo de estudio de 2 a 6 meses<sup>5</sup> y de un año<sup>6,7</sup>.

De hecho, los estudios disponibles diseñados para evaluar la eficacia se realizan con periodos inferiores a las 8 semanas.

El PRAC también señaló que, según los conocimientos científicos actuales, incluida la Nota Orientativa sobre la investigación clínica de medicamentos para el tratamiento del dolor nociceptor (CPMP/EWP/612/00), se necesitan datos de por lo menos 3 meses para el tratamiento de la dorsalgia crónica de intensidad leve a moderada. Esta necesidad es especialmente importante en relación con el modelo de dorsalgia debido a la alta tasa de remisión espontánea prevista.

Además, el PRAC consideró que solo se ha comprobado una eficacia muy limitada de los medicamentos que contienen flupirtina para el tratamiento del dolor crónico. Teniendo en cuenta su hepatotoxicidad y que su eficacia es muy limitada, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio para los medicamentos que contienen flupirtina ya no es favorable en el tratamiento del dolor crónico.

El PRAC consideró que en los estudios de uso a corto plazo, la eficacia de la flupirtina en el dolor agudo era al menos comparable a la de los fármacos comparadores. El PRAC consideró que existen

---

<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, (for publication see also below)

<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

pruebas suficientes de la eficacia en la indicación de dolor (leve, moderado y grave) agudo (nociceptor).

### **Medidas de minimización del riesgo**

Como parte de las medidas encaminadas a minimizar el riesgo, el PRAC recomendó modificar la información sobre el producto para todos los medicamentos que contienen flupirtina. Las modificaciones tienen por objetivo reflejar la limitación del uso a un máximo de dos semanas de tratamiento, en consecuencia su restricción al uso en el dolor agudo y cuando otros analgésicos están contraindicados.

También con el objetivo de minimizar el riesgo de hepatotoxicidad asociado a la flupirtina, debe vigilarse rigurosamente la función hepática durante el tratamiento y contraindicarse su uso en los pacientes con hepatopatía preexistente. Además, la frecuencia del aumento observado de los marcadores hepatobiliares en los estudios clínicos dio lugar a una mayor frecuencia de presentación de estas reacciones adversas y, en consecuencia, debe modificarse la información sobre el producto para reflejarlo.

El texto exacto recomendado por el PRAC para las secciones pertinentes del Resumen de las Características del Producto (RCP) y el prospecto se encuentran en el Anexo III de esta recomendación.

Teniendo en cuenta los riesgos de hepatotoxicidad, el PRAC consideró que no era necesario recomendar medidas adicionales de minimización de riesgos para garantizar la seguridad y el uso eficaz en el dolor agudo.

El PRAC también recomendó que se presentaran anualmente Informes periódicos de seguridad actualizados.

El PRAC aprobó una Comunicación directa para profesionales sanitarios (DHPC) para notificar el resultado de la presente revisión a los profesionales sanitarios, en especial, la indicación limitada y la duración máxima de uso, y para destacar el riesgo de hepatotoxicidad y las medidas imprescindibles necesarias para minimizar este riesgo.

El PRAC también acordó la necesidad de que se envíe un plan de gestión de riesgos junto con un protocolo para un estudio sobre el consumo del fármaco con el objetivo de caracterizar las prácticas de prescripción durante un uso clínico típico en grupos representativos de prescriptores.

Además, el PRAC indicó que debe presentarse el protocolo de un estudio de seguridad posterior a la autorización (PASS) dentro de la presentación del plan de gestión de riesgos para evaluar la eficacia de las actividades de minimización de riesgos.

Por último, es preciso disponer de materiales educativos para que los prescriptores y los pacientes reciban una información clara sobre los riesgos de hepatotoxicidad asociados a la flupirtina y sobre las medidas imprescindibles para reducir al mínimo el riesgo. El PRAC ha solicitado que se presenten dentro del plan de gestión de riesgos.

### **Relación riesgo/beneficio**

Basándose en los datos disponibles en la actualidad descritos anteriormente, el PRAC concluyó que la flupirtina está asociada a un aumento del riesgo de hepatotoxicidad. Dado que hasta ahora en las primeras dos semanas de tratamiento no se han identificado casos de hepatotoxicidad que incluyan un desenlace mortal o necesidad de un trasplante hepático, el PRAC concluyó que el uso de la flupirtina debe limitarse a un máximo de dos semanas de tratamiento. Teniendo en cuenta esta conclusión y la muy limitada eficacia de la flupirtina en el tratamiento del dolor crónico, el

PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen flupirtina ya no es favorable en el tratamiento del dolor crónico.

Para el tratamiento del dolor agudo, el PRAC concluyó que los beneficios siguen siendo mayores que los riesgos de hepatotoxicidad cuando está contraindicado el tratamiento con otros analgésicos (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos, opioides débiles). Para asegurar una relación riesgo/beneficio favorable en esta indicación, el PRAC concluyó que el tratamiento debe limitarse a un máximo de 2 semanas.

Además, el tratamiento con flupirtina está contraindicado en pacientes que presentan una hepatopatía preexistente, así como su administración concomitante con otro fármaco que, según se haya comprobado, produzca lesiones hepáticas. Además, se debe mantener una vigilancia rigurosa, es decir, semanal, de la función hepática durante el tratamiento con flupirtina, que debe interrumpirse al observarse síntomas y signos de trastornos hepáticos. Por otra parte, el PRAC acordó actividades de farmacovigilancia y de minimización de riesgo adicionales.

### **Conclusión general y condiciones de las autorizaciones de comercialización**

Considerando el conjunto de los datos presentados, proporcionados por los TAC por escrito y en la explicación oral, el PRAC concluyó que:

- a. los titulares de la autorización de comercialización deben promover un estudio de seguridad posterior a la autorización de comercialización junto con la evaluación de seguimiento de los resultados de dicho estudio;
- b. los titulares de la autorización de comercialización deben aplicar medidas de minimización de riesgos;
- c. las autorizaciones de comercialización deben modificarse.

El PRAC consideró que era necesaria una Comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHPC) para transmitir el resultado de la presente revisión.

El PRAC también recomendó que el TAC presente un plan de gestión de riesgos (PGR) completo en un determinado plazo de tiempo. Como parte del PGR, también se debe presentar el protocolo de un estudio sobre el consumo del fármaco para caracterizar las prácticas de prescripción de los medicamentos durante un uso clínico típico en grupos de prescriptores representativos y para determinar las principales razones de la prescripción.

El PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen flupirtina en el tratamiento del dolor agudo sigue siendo favorable siempre que se atienda a las restricciones, las advertencias, otros cambios de la información sobre el producto, las actividades adicionales de farmacovigilancia y las medidas adicionales de minimización de riesgos acordados.

Con respecto al tratamiento del dolor crónico, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio ya no es favorable en esta indicación.

### **Motivos de la recomendación del PRAC**

Considerando que,

- el PRAC consideró el procedimiento conforme al artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen flupirtina;
- el PRAC ha revisado todos los datos disponibles de ensayos clínicos y no clínicos, estudios epidemiológicos, informes espontáneos y bibliografía publicada sobre la seguridad y la

eficacia de los medicamentos que contienen flupirtina, además de las presentaciones de las partes interesadas, en especial en lo relativo al riesgo de hepatotoxicidad;

- el PRAC consideró que los datos de seguridad proporcionan pruebas de un aumento del riesgo de hepatotoxicidad, incluidos casos con desenlace mortal o que necesitaron un trasplante hepático, cuando la duración del tratamiento es mayor de 2 semanas;
- el PRAC consideró que solo se ha comprobado una eficacia muy limitada de los medicamentos que contienen flupirtina en el tratamiento del dolor crónico. Teniendo en cuenta su hepatotoxicidad y que su eficacia es muy limitada, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio para los medicamentos que contienen flupirtina ya no es favorable en el tratamiento del dolor crónico;
- el PRAC concluyó que, teniendo en cuenta los datos de seguridad disponibles en la actualidad para mantener una relación riesgo/beneficio favorable en el tratamiento del dolor agudo, la duración de los tratamientos con medicamentos que contienen flupirtina debe limitarse a 2 semanas y contraindicarse en pacientes con hepatopatía preexistente. Además, debe realizarse un seguimiento de la función hepática de los pacientes después de cada semana de tratamiento, que se interrumpirá si se observan signos de problemas hepáticos;
- el PRAC también concluyó que se necesitan medidas adicionales de minimización de riesgos, como informar a los pacientes y a los profesionales sanitarios. Se acordó efectuar una Comunicación directa a los profesionales sanitarios, junto con el calendario de distribución y que se realice un estudio de seguridad de posterior a la comercialización y un estudio sobre el consumo del fármaco.

En consecuencia, el PRAC concluyó que, de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen flupirtina no es favorable en el tratamiento del dolor crónico.

El PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen flupirtina en el tratamiento del dolor agudo sigue siendo favorable siempre que se atienda a las restricciones, las advertencias, otros cambios de la información del producto y medidas adicionales de minimización de riesgos acordados.

De conformidad con el artículo 107j(3) de la Directiva 2001/83/CE, el PRAC recomendó por mayoría que:

- a. los titulares de las autorizaciones de comercialización promuevan un estudio de seguridad de poscomercialización junto con la evaluación de seguimiento de los resultados de ese estudio, además de un estudio sobre el consumo del fármaco (ver Anexo IV. Condiciones de las autorizaciones de comercialización);
- b. los titulares de las autorizaciones de comercialización apliquen medidas de minimización de riesgos;
- c. las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen flupirtina (ver Anexo I) se modifiquen (de conformidad con los cambios de la información del producto que constan en el Anexo III).

## **2. Explicación pormenorizada de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC**

Después de analizar la recomendación del PRAC, el CMDh aceptó las conclusiones científicas generales y los motivos de la recomendación. Sin embargo, el CMDh consideró necesario cambiar las expresiones propuestas en la sección 2 del prospecto de modo que reflejen con precisión las modificaciones recomendadas por el PRAC de la sección 4.3 «Contraindicaciones» del RCP.

Por lo tanto, el CMDh modificó esta sección, redactándola de la siguiente manera:

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a de usar < nombre del producto >**

*[El texto siguiente debe insertarse en las secciones correspondientes]*

### ***[Formas farmacéuticas orales y supositorios]***

**No <tome ><use><nombre del producto> si:**

- sufre una hepatopatía preexistente
- sufre alcoholismo
- usa simultáneamente otros medicamentos que, según se ha comprobado, causan lesiones hepáticas.

### ***[Solución inyectable (IM)]***

**No use <nombre del producto> si:**

- sufre una hepatopatía preexistente
- sufre alcoholismo
- usa simultáneamente otros medicamentos que, según se ha comprobado, causan lesiones hepáticas.

[...]

## **Advertencias y precauciones**

### ***[Todas las formas farmacéuticas]***

Su médico comprobará la función hepática cada semana durante el tratamiento con < nombre del producto >, porque se han referido aumentos de las concentraciones de las enzimas hepáticas, hepatitis e insuficiencia hepática asociados al tratamiento con flupirtina. Si las pruebas de la función hepática muestran resultados patológicos, su médico le pedirá que interrumpa de inmediato el uso/toma de <nombre del producto>.

Si presenta algún síntoma que pudiera indicar lesión hepática durante el tratamiento con <nombre del producto> (p. ej., pérdida del apetito, náuseas, vómitos, molestia abdominal, fatiga, orina oscura, ictericia, prurito) debe interrumpir la toma/uso de <nombre del producto> y consultar a un médico de inmediato.

[...]

## **Posición del CMDh**

El CMDh, después de considerar la recomendación del PRAC de fecha 13 de junio 2013, de conformidad con los artículos 107k(1) y (2) de la Directiva 2001/83/CE, adoptó una posición sobre la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen flupirtina para la cual se facilitan en el Anexo III las secciones correspondientes en el resumen de características el producto y el prospecto, y conforme a las condiciones indicadas en el Anexo IV.