

Anexa II

Concluzii științifice și motivele modificării condițiilor autorizațiilor de punere pe piață sub rezerva condițiilor și a explicației detaliate pentru diferențele față de recomandarea PRAC

Concluzii științifice și motivele modificării condițiilor autorizațiilor de punere pe piață sub rezerva condițiilor și a explicației detaliate pentru diferențele față de recomandarea PRAC

CMDh a analizat recomandarea PRAC din data de 13 iunie 2013 cu privire la medicamentele care conțin flupirtină, prezentată mai jos.

1. Rezumat general al evaluării științifice PRAC pentru medicamentele care conțin flupirtină

Flupirtina este un „deschizător selectiv al canalelor neuronale de potasiu” care acționează prin reducerea activității electrice excesive care determină apariția multor stări de durere. De asemenea, aceasta acționează ca antagonist funcțional al receptorului N-metil-D-aspartat (NMDA).

Medicamentul este autorizat în Uniunea Europeană din 1984 ca analgezic alternativ la opioide și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) pentru tratamentul durerii acute și cronice (cum sunt tensiunea musculară dureroasă, cefaleele de tensiune, durerea asociată cu cancerul, dismenoreea și durerea apărută în urma traumatismelor sau a intervențiilor chirurgicale ortopedice sau a leziunilor).

Flupirtina este disponibilă sub formă de capsule de 100 mg cu eliberare imediată, de comprimate de 400 mg cu eliberare modificată, de supozitoare de 75 mg și 150 mg și de soluție injectabilă (100 mg). În general, formulele orale și supozitoarele sunt indicate pentru tratamentul durerii acute și cronice, în timp ce formula injectabilă este indicată pentru utilizarea pe termen scurt în durerea acută, cum este durerea postoperatorie. Doza zilnică definită de OMS (DDD) pentru flupirtina cu administrare orală este de 400 mg. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 600 mg. În general, durata tratamentului se recomandă a fi stabilită individual de medicul care prescrie medicamentul.

Medicamentele care conțin flupirtină sunt aprobate în prezent, numai pe bază de rețetă, în 11 state membre ale Uniunii Europene: Bulgaria, Estonia, Germania, Ungaria, Italia, Letonia, Lituania, Polonia, Portugalia, Republica Slovacă și România. Capsulele de 100 mg cu eliberare imediată sunt disponibile în toate statele membre. Alte doze și forme farmaceutice sunt disponibile numai în Germania.

Expunerea pacientului la flupirtină a fost mai mare în Germania și a crescut constant de la 7,9 milioane DDD în 2001 la 28,1 milioane DDD în 2011. Comprimatele de 400 mg cu eliberare modificată, deși sunt autorizate numai în Germania, reprezintă formula cea mai prescrisă la nivelul Uniunii din 2007.

Autoritatea națională competentă din Germania (BfArM) a identificat un număr crescut de reacții hepatotoxice (probabil idiosincratice) raportate în asociere cu flupirtina. Ulterior punerii pe piață a fost raportat un total de 330 de afecțiuni hepatice și biliare, dintre care 49 au implicat insuficiență hepatică și 15 au fost letale sau au avut ca rezultat transplantul hepatic. În studiile clinice publicate nu au existat raportări de insuficiență hepatică. Cu toate acestea, trei studii publicate^{1,2,3} au raportat creșteri ale transaminazelor la 3%, 31% și respectiv 58,6% dintre pacienții tratați cu flupirtină. O altă publicație⁴ a descris șase cazuri de leziuni hepatice induse de flupirtină, inclusiv unul care a necesitat transplant de ficat.

Pe baza motivelor de îngrijorare de mai sus privind siguranța și a analizei ulterioare a dovezilor curente privind eficacitatea flupirtinei în tratamentul durerii cronice și acute, BfArM a considerat raportul

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, Marshall-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;

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;

beneficiu-risc ca nefiind favorabil în tratamentul durerii cronice și potențial favorabil în tratamentul durerii acute, sub rezerva punerii efective în aplicare a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor (de exemplu, durată limitată a tratamentului, monitorizare hepatică atentă) și, prin urmare, la 28 februarie 2013, a inițiat o procedură de urgență la nivelul Uniunii în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE.

PRAC a evaluat datele prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață și de alte părți interesate, obținute din studii clinice și non-clinice, din studii epidemiologice, din raportări spontane și din literatura de specialitate publicată.

În ansamblu, din 1999, 11,8 milioane de pacienți au fost tratați cu medicamente care conțin flupirtină.

Siguranță clinică

În conformitate cu baza de date privind siguranța a deținătorului principal al autorizației de punere pe piață, până pe 28 martie 2013 a fost comunicat un total de 570 de rapoarte de caz privind afecțiuni hepatice asociate cu flupirtina, 421 grave și 149 non-grave. Majoritatea cazurilor au fost raportări ale creșterii enzimelor hepatice, icter, hepatită sau insuficiență hepatică.

Rata de raportare pentru cazurile de afecțiuni hepatice asociate cu flupirtina (indiferent de cauză) este de 15,2 cazuri/100 000 pacienți ani (pe baza unei expuneri a pacientului de 893 000 pacienți an).

În perioada 1999-martie 2013, în raportările spontane și în literatura de specialitate a fost identificat un total de 136 de raportări de afecțiuni hepatice induse de medicament asociate cu flupirtina (leziune hepatică indusă de medicament, necroză hepatică, insuficiență hepatică, inclusiv cazuri letale), inclusiv 15 cazuri letale.

Timpul până la debutul insuficienței hepatice observat în raportările spontane pentru fiecare dintre cazuri a fost de 25% după 2-3 săptămâni, după 3-8 săptămâni, după 8-13 săptămâni și după mai mult de >13 săptămâni (informațiile privind timpul până la debut au fost disponibile în 35 de cazuri din totalul de 49 de cazuri). Cazurile de transplant hepatic sau cazurile letale care au rezultat din insuficiența hepatică au fost observate după 3-5 săptămâni de tratament în 25% din cazuri, iar pentru celelalte după 60 de zile de tratament (informațiile sunt disponibile numai pentru 8 cazuri din totalul de 15 cazuri letale).

Datele din literatura de specialitate, precum și datele obținute din studii clinice randomizate^{1,2,3,4} au indicat o creștere a markerilor insuficienței hepato-biliare asociate cu tratamentul cu flupirtină. Cazurile raportate posibil asociate tratamentului cu flupirtină și readministrării au prezentat recurență sau înrăutățirea simptomelor în 93% din cazuri. Este recunoscut faptul că majoritatea cazurilor a inclus administrarea concomitentă de medicamente cunoscute ca având potențial pentru reacții adverse hepatice și că administrarea combinației de inhibitori de COX-2 sau AINS cu flupirtină poate crește în mod semnificativ severitatea reacțiilor hepato-biliare.

PRAC a remarcat că, pe baza caracteristicilor clinice și histologice, hepatotoxicitatea flupirtinei poate fi mediată imun și că hepatotoxicitatea asociată tratamentului cu flupirtină poate fi o reacție adversă la medicament de tip B sau idiosincratică.

Pe baza datelor disponibile în prezent, astfel cum au fost descrise mai sus, PRAC a concluzionat că flupirtina este asociată unui risc crescut de hepatotoxicitate. Deoarece până în prezent nu au fost identificate cazuri de hepatotoxicitate, inclusiv cazuri letale sau care au avut ca rezultat transplantul hepatic în primele două săptămâni de tratament, PRAC a concluzionat că utilizarea flupirtinei trebuie limitată la maximum două săptămâni de tratament.

În plus, tratamentul cu flupirtină este contraindicat la pacienții cu afecțiune hepatică preexistentă sau cărora li se administrează concomitent alte medicamente cunoscute ca fiind cauzatoare de leziuni

hepatice induse de medicament. În plus, funcția hepatică trebuie monitorizată atent, adică săptămânal, în timpul tratamentului cu flupirtină, acesta trebuind să fie întrerupt la apariția simptomelor și a semnelor de afecțiuni hepatice.

Eficacitate clinică

Datele privind eficacitatea flupirtinei la utilizarea în durerea cronică sunt foarte limitate. Majoritatea studiilor prezentate tratează numai gestionarea durerii în utilizarea pe termen scurt, iar gestionarea durerii cronice are ca scop, în majoritatea cazurilor, utilizarea pe termen lung. Cele două studii clinice de lungă durată prezentate (care au devenit disponibile de la acordarea autorizației inițiale de punere pe piață) nu au fost controlate și au privit utilizarea flupirtinei pe o perioadă de studiu de 2-6 luni⁵ și un an^{6,7}.

De altfel, studiile disponibile concepute pentru evaluarea eficacității nu au durate mai mari de 8 săptămâni.

De asemenea, PRAC a remarcat că în conformitate cu datele științifice cunoscute în prezent, inclusiv cu „Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of nociceptive pain” (Nota orientativă privind investigarea clinică a medicamentelor pentru tratamentul durerii nociceptive) (CPMP/EWP/612/00), sunt necesare date clinice pentru cel puțin 3 luni de tratament al durerii de spate cronice de intensitate ușoară până la moderat severă. Acest lucru este deosebit de important în ce privește modelul durerii de spate datorită ratei mari preconizate pentru remisia spontană.

Prin urmare, PRAC a considerat că medicamentele care conțin flupirtină prezintă doar o eficacitate foarte limitată în gestionarea durerii cronice. Având în vedere hepatotoxicitatea și eficacitatea foarte limitată, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin flupirtină în gestionarea durerii cronice nu mai este favorabil.

PRAC a considerat că, în studiile de scurtă durată privind utilizarea, eficacitatea flupirtinei în durerea acută a fost comparabilă cel puțin cu cea a medicamentelor comparatoare. PRAC consideră că există dovezi suficiente privind eficacitatea în indicația durere acută (nociceptivă) (ușoară, moderată și severă).

Măsuri de reducere la minimum a riscurilor

Ca parte a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor PRAC a recomandat modificări ale informațiilor referitoare la produs pentru toate medicamentele care conțin flupirtină. Scopul modificărilor este de a reflecta utilizarea limitată la maximum două săptămâni de tratament, prin urmare numai pentru utilizarea în durerea acută și atunci când alte analgezice sunt contraindicate.

De asemenea, ținta de reducere la minimum a riscului de hepatotoxicitate asociat cu flupirtina presupune că în timpul tratamentului trebuie realizată monitorizarea atentă a funcției hepatice și că utilizarea medicamentului este contraindicată la pacienții cu afecțiune hepatică preexistentă. În plus, frecvența creșterii markerilor hepato-biliari observată în studiile clinice a condus la o frecvență mai mare a acestor reacții adverse la medicament și, prin urmare, la modificări corespunzătoare ale informațiilor referitoare la produs.

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

Formularea exactă recomandată de PRAC pentru punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și prospect se regăsesc în Anexa III la prezenta recomandare.

Având în vedere riscurile de hepatotoxicitate, PRAC a considerat că a fost nevoie să se recomande măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor pentru a se asigura siguranța și eficacitatea utilizării în durerea acută.

De asemenea, PRAC a recomandat ca Rapoartele periodice actualizate privind siguranța să fie prezentate anual.

PRAC a avizat o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC), pentru a transmite rezultatul acestei evaluări personalului medical, în special indicația limitată și durata maximă de utilizare, și pentru a evidenția riscul de hepatotoxicitate și măsurile necesare pentru reducerea la minimum a acestui risc.

De asemenea, PRAC a fost de acord cu necesitatea prezentării unui plan de management al riscului împreună cu un protocol pentru un studiu privind utilizarea medicamentului, având ca scop caracterizarea practicilor de prescriere în timpul utilizării clinice obișnuite la grupurile reprezentative de medici care prescriu medicamente.

În plus, PRAC a solicitat ca protocolul unui studiu de siguranță în perioada de postautorizare să fie prezentat în cadrul depunerii planului de management al riscului pentru a se evalua eficacitatea activităților de reducere la minimum a riscurilor.

În final, sunt necesare materiale educaționale pentru ca medicii care prescriu medicamente și pacienții să fie informați în mod clar cu privire la riscul de hepatotoxicitate asociat cu flupirtina și cu privire la măsurile necesare pentru reducerea la minimum a riscului. PRAC a solicitat ca acestea să fie depuse în cadrul planului de management al riscului.

Raportul beneficiu-risc

Pe baza datelor disponibile în prezent, astfel cum au fost descrise mai sus, PRAC a concluzionat că flupirtina este asociată unui risc crescut de hepatotoxicitate. Deoarece până în prezent nu au fost identificate cazuri de hepatotoxicitate, inclusiv cazuri letale sau care au avut ca rezultat transplantul hepatic în primele două săptămâni de tratament, PRAC a concluzionat că utilizarea flupirtinei trebuie limitată la maximum două săptămâni. Având în vedere acest fapt, precum și eficacitatea foarte limitată a flupirtinei în gestionarea durerii cronice, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin flupirtină în gestionarea durerii cronice nu mai este favorabil.

Pentru tratamentul durerii acute, recomandarea PRAC a fost că beneficiile continuă să depășească riscul de hepatotoxicitate atunci când tratamentul cu alte analgezice (de exemplu, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, opioide slabe) este contraindicat. Pentru a se asigura un raport beneficiu-risc favorabil în această indicație, PRAC a concluzionat că tratamentul trebuie limitat la maximum 2 săptămâni.

În plus, tratamentul cu flupirtină este contraindicat la pacienții cu afecțiune hepatică preexistentă sau cărora li se administrează concomitent alte medicamente cunoscute ca fiind cauzatoare de leziuni hepatice induse de medicament. De asemenea, funcția hepatică trebuie monitorizată atent, adică săptămânal, în timpul tratamentului cu flupirtină, acesta trebuind să fie întrerupt la apariția simptomelor și a semnelor de afecțiuni hepatice. În plus, PRAC a fost de acord cu activitățile suplimentare de farmacovigilență și cu măsurile de reducere la minimum a riscurilor.

Concluzie generală și condiții pentru autorizațiile de punere pe piață

După analizarea tuturor datelor prezentate, furnizate în scris și în explicația orală de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, PRAC a concluzionat că:

- a. deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să realizeze, în calitate de promotori, un studiu de siguranță postautorizare și să asigure evaluarea ulterioară a rezultatelor acestui studiu;
- b. deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să pună în aplicare măsuri de reducere la minimum a riscurilor;
- c. autorizațiile de punere pe piață trebuie modificate.

PRAC a considerat că este necesară o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății pentru a transmite rezultatul acestei analize.

De asemenea, PRAC a recomandat ca deținătorul autorizației de punere pe piață să prezinte un plan complet de management al riscului (PMR) într-un anumit interval de timp. De asemenea, ca parte din PMR trebuie prezentat protocolul unui studiu privind utilizarea medicamentului pentru a caracteriza practicile de prescriere a medicamentelor în timpul utilizării clinice obișnuite în grupurile reprezentative ale medicilor care prescriu medicamente și pentru a evalua principalele motive pentru prescriere.

PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentului (medicamentelor) care conțin flupirtină în tratamentul durerii acute se menține favorabil sub rezerva limitărilor, avertizărilor și a celorlalte modificări ale informațiilor referitoare la produs, a activităților suplimentare de farmacovigilență și a măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscurilor convenite.

În ceea ce privește gestionarea durerii cronice, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc în această indicație nu mai este favorabil.

Motivele recomandării PRAC

Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin flupirtină.
- PRAC a evaluat toate datele disponibile din studiile clinice și non-clinice, din studiile epidemiologice, din raportările spontane și din literatura de specialitate publicată privind siguranța și eficacitatea medicamentelor care conțin flupirtină, precum și propunerile părților interesate, în special cele cu privire la riscul de hepatotoxicitate.
- PRAC consideră că datele privind siguranța furnizează dovezi referitoare la creșterea riscului de hepatotoxicitate, inclusiv de cazuri cu rezultat letal sau care s-au finalizat cu transplant hepatic, atunci când tratamentul a depășit 2 săptămâni.
- PRAC a considerat că medicamentele care conțin flupirtină prezintă doar o eficacitate foarte limitată în gestionarea durerii cronice. Având în vedere hepatotoxicitatea și eficacitatea foarte limitată, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin flupirtină în gestionarea durerii cronice nu mai este favorabil.
- PRAC a concluzionat că, ținând cont de datele privind siguranța disponibile în prezent, pentru a menține un raport beneficiu-risc favorabil pentru gestionarea durerii acute, trebuie ca durata tratamentului cu medicamente care conțin flupirtină să fie limitată la 2 săptămâni, iar acesta să

fie contraindicat la pacienții cu afecțiune hepatică preexistentă. În plus, pacienților trebuie să li se monitorizeze funcția hepatică după fiecare săptămână de tratament, iar tratamentul trebuie oprit dacă există semne de probleme hepatice.

- De asemenea, PRAC a concluzionat că au fost necesare măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, cum ar fi informarea pacienților și a personalului medical. S-a convenit asupra comunicărilor directe către profesioniștii din domeniul sănătății, împreună cu planificarea distribuției, și asupra faptului că trebuie efectuat un studiu de siguranță în perioada postautorizare, precum și un studiu privind utilizarea medicamentului.

Drept consecință, PRAC a concluzionat că, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin flupirtină în gestionarea durerii cronice nu este favorabil.

PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin flupirtină în tratamentul durerii acute se menține favorabil sub rezerva limitărilor, contraindicațiilor, avertizărilor și a celorlalte modificări ale informațiilor referitoare la produs și a măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscurilor.

În conformitate cu articolul 107j alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE, PRAC a recomandat, cu majoritate de voturi, ca

- a. deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să realizeze, în calitate de promotori, un studiu de siguranță postautorizare și să asigure evaluarea ulterioară a rezultatelor acestui studiu, precum și un studiu privind utilizarea medicamentului (consultați Anexa IV – Condițiile autorizației de punere pe piață);
- b. deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să pună în aplicare măsuri de reducere la minimum a riscurilor;
- c. autorizațiile de punere pe piață ale medicamentelor care conțin flupirtină (consultați Anexa I) să fie modificate (în conformitate cu modificările informațiilor referitoare la produs prevăzute în Anexa III).

2. Explicație detaliată pentru diferențele față de recomandarea PRAC

După ce a analizat recomandarea PRAC, CMDh a fost de acord cu concluziile științifice generale și cu motivele recomandării. Totuși, CMDh a considerat că sunt necesare modificări ale formulării propuse la punctul 2 al prospectului, pentru a reflecta cu acuratețe modificările recomandate de PRAC pentru punctul 4.3 „contraindicații” din RCP.

Prin urmare, CMDh a reformulat acest punct după cum urmează:

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați < numele produsului >

[textul de mai jos trebuie inserat la punctele relevante]

[Forme farmaceutice cu administrare orală și supozitoare]

Nu <luați><utilizați><numele produsului> dacă:

- suferiți de o afecțiune hepatică preexistentă
- suferiți de alcoolism
- utilizați concomitent alte medicamente cunoscute ca fiind cauzatoare de leziuni hepatice induse de medicament.

[Soluție injectabilă (i.m.)]

Nu utilizați <numele produsului> dacă:

- suferiți de o afecțiune hepatică preexistentă
- suferiți de alcoolism
- utilizați concomitent alte medicamente cunoscute ca fiind cauzatoare de leziuni hepatice induse de medicament.

[...]

Atenționări și precauții

[Toate formele farmaceutice]

Medicul dumneavoastră vă va testa funcția hepatică săptămânal în timpul tratamentului cu <numele produsului> deoarece au fost raportate creșteri ale nivelurilor enzimelor hepatice, hepatită și insuficiență hepatică în asociere cu tratamentul cu flupirtină. În cazul în care testele funcției hepatice indică rezultate patologice, medicul dumneavoastră vă va cere să întrerupeți imediat administrarea/utilizarea <numele produsului>.

Dacă în timpul tratamentului cu <numele produsului> observați orice simptome care pot indica afectare hepatică (de exemplu, pierderea poftei de mâncare, greață, vărsături, disconfort stomacal, oboseală, urină de culoare închisă, icter, prurit) trebuie să întrerupeți imediat administrarea/utilizarea <numele produsului> și să solicitați imediat sfatul medicului dacă apare oricare dintre aceste simptome.

[...]

Poziția CMDh

După ce a analizat recomandarea PRAC din data de 13 iunie 2013, în temeiul articolului 107k alineatele (1) și (2) din Directiva 2001/83/CE, CMDh a adoptat o poziție privind modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață ale medicamentelor care conțin flupirtină pentru care punctele relevante din rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul sunt stabilite în Anexa III și sub rezerva condițiilor stabilite în Anexa IV.