



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (495) 698 45 38; (495) 698 15 74



2246792

Субъекты обращения
лекарственных средств

30.08.2018 № ОА Ч-2094/18

На № _____ от _____

Об отмене государственной
регистрации лекарственного
препарата Ардалон®

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения полномочий по федеральному государственному надзору в сфере обращения лекарственных средств (в отношении лекарственных средств для медицинского применения) посредством организации и проведения фармаконадзора в соответствии со статьей 66 Федерального закона от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и пунктом 62 приказа Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» размещает на своем официальном сайте в сети «Интернет» решение Минздрава России от 14 августа 2018 года об отмене государственной регистрации лекарственного препарата Ардалон® (МНН: флупиртин), капсулы 100 мг, АО «Верофарм», Россия (регистрационное удостоверение ЛП-003860 от 27.09.2016), и исключения его из государственного реестра лекарственных средств, принятое Минздравом России по результатам фармаконадзора.

Приложение: на 10 л. в 1 экз.

Врио руководителя

Д.В. Пархоменко



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНЗДРАВ РОССИИ)**

АО «ВЕРОФАРМ», Россия

Барабанный пер., д. 3
г. Москва, 107023

ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА

Рахмановский пер., д. 3, Москва, ГСП-4, 127994
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

14.08.2018 № 20-3/1535
На № 01-35874/18 от 08.08.2018

**Решение об отмене государственной
регистрации лекарственного препарата
и исключении его из государственного
реестра лекарственных средств**

Министерством здравоохранения Российской Федерации в соответствии со статьей 32 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» принято решение об отмене государственной регистрации и исключении из государственного реестра лекарственных средств для медицинского применения лекарственного препарата (регистрационное удостоверение ЛП-003860 от 27.09.2016 выдано Акционерное общество «ВЕРОФАРМ» (АО «ВЕРОФАРМ»), Россия):

Ардалон®

(торговое наименование лекарственного препарата)

Флупиртин

(международное непатентованное или группировочное или химическое наименование)

капсулы, 100 мг

(лекарственная форма, дозировка)

Акционерное общество "ВЕРОФАРМ"

(АО "ВЕРОФАРМ"), Россия

г. Белгород, ул. Рабочая, д. 14

(наименование и адрес места нахождения производителя лекарственного препарата)

на основании заключения Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения об угрозе здоровью человека при применении лекарственных препаратов для медицинского применения с международным непатентованным наименованием флупиртин в лекарственных формах для перорального применения, поступившего письмом Роздравнадзора от 08.08.2018 № 01-35874/18.

Приложение: указанное документ на 9 л. в 1 экз.



Н.А. Хорова

Картавцова Т.В.
+7-(495)-627-24-00 (4985)



Министерство здравоохранения
Российской Федерации



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074

Телефон: (495) 698 45 38; (495) 698 15 74

08.08.2018 № 01-35874/18

На № _____ от _____

О медицинском применении
лекарственных препаратов
флупиртина

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения федерального государственного надзора в сфере обращения лекарственных средств (в отношении лекарственных средств для медицинского применения) посредством организации и проведения фармаконадзора рассмотрела в пределах установленной компетенции текущие данные по эффективности и безопасности лекарственных препаратов флупиртина и направляет в Минздрав России Заключение об угрозе здоровью человека при применении лекарственных препаратов для медицинского применения с международным непатентованным наименованием флупиртин в лекарственных формах для перорального применения.

Приложение: на 8 л. в 1 экз.



ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН
ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ

Сертификат E1036E1B07E0D780E7115B916F81D899
Владелец Мурашко Михаил Альбертович
Действителен с 04.09.2017 по 04.09.2018

М.А. Мурашко

Приложение к письму Росздравнадзора

от 08.08.2018 № 01-35874/18

Заключение об угрозе здоровью человека при применении лекарственных препаратов для медицинского применения с международным непатентованным наименованием флупиртин в лекарственных формах для перорального применения.

Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения в ходе осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, установлено, что в базе данных нежелательных реакций Упсальского центра мониторинга Всемирной Организации Здравоохранения *VigiLyze*, содержащей глобальные данные о нежелательных реакциях лекарственных препаратов, получаемые ВОЗ в рамках Программы международного мониторинга лекарственных средств, содержатся сообщения о 1345 случаях развития нежелательных реакций на лекарственные препараты флупиртина. Среди них наибольшую долю составляют сообщения о развившихся нарушениях со стороны гепатобилиарной системы – 537 случаев (39,9%), из которых в 202 случаях нежелательные реакции описывались как лекарственно-индуцированные поражения печени, кроме того зарегистрировано 44 случая печеночной недостаточности и 54 случая развития острой печеночной недостаточности.

Литературный поиск по данному вопросу выявил публикацию Douros A, Bronder E, Andersohn F, Klimpel A, Thomae M, Orzechowski HD, Kreutz R, Garbe E. «Flupirtine-induced liver injury--seven cases from the Berlin Case-control Surveillance Study and review of the German spontaneous adverse drug reaction reporting database.» (флупиртин-индуцированное поражение печени, семь случаев в берлинском исследовании «случай-контроль», а также обзор германской базы данных спонтанных сообщений о нежелательных реакциях лекарственных средств) (*European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014 Apr; 70(4): 453-9), характеризующие флупиртин-индуцированного поражения печени, включая развитие острой печеночной недостаточности.

Важно обратить внимание, что рассмотренные в указанной публикации проблемы безопасности, были предметом внимания зарубежных регуляторных агентств в течение последних пяти лет. В 2013 году Европейским медицинским агентством в инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов внесены изменения, исключающие применение препаратов у пациентов с

нарушениями функции печени и ограничивающие длительность применения флупиртина.

Аналогичные изменения были внесены в инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов флупиртина, зарегистрированных в Российской Федерации (противопоказания - сопутствующие заболевания печени или алкоголизм, ограничение максимальной суточной дозы (не более 600 мг) и длительности применения – не более двух недель).

09 февраля 2018 года Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) опубликовало информацию о рекомендациях Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) об отзыве маркетинговых удостоверений ненаркотических анальгетиков, содержащих флупиртин.

Данное решение было принято в связи с тем, что, несмотря на принятые ЕМА в 2013 году ограничения в виде ограничения максимальной длительности применения препарата двумя неделями и необходимости проведения еженедельного мониторинга функций печени в период лечения, продолжают отмечаться случаи серьезных поражений печени при их применении, включая развитие печеночной недостаточности. Вместе с тем ЕМА пришло к выводу о невозможности разработки дополнительных мер, повышающих приверженность к соблюдению этих ограничений. Изучение случаев развития поражений печени, включая 23 случая острой печеночной недостаточности, которая завершилась летальными исходами, либо потребовала трансплантации печени, показало, что данные реакции являлись непредсказуемыми, а точный механизм, при котором флупиртин вызывает поражения печени продолжает оставаться неизвестным. Кроме того, в ходе шести наблюдательных исследований было показано, что меры, призванные обеспечить снижение гепатотоксичности в реальной практике не соблюдаются в достаточной степени.

Регуляторное решение ЕМА основывается на невозможности в достаточной мере снизить риски поражения печени при применении флупиртина, в том числе и посредством обеспечения высокой приверженности рекомендациям инструкции.

В связи с этим, а также с учетом наличия альтернативных вариантов лечения болевого синдрома, ЕМА пришло к выводу о том, что польза данных препаратов не перевешивает возможных рисков при их применении и рекомендовал отозвать их маркетинговые разрешения.¹

Согласно сведениям электронной базы данных Государственного реестра лекарственных средств, размещенной на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации, по состоянию на 21.06.2018, в Российской Федерации зарегистрированы следующие лекарственные препараты флупиртина:

¹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Flupirtine-containing_medicines/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500243553.pdf

- Ардалон, капсулы 100 мг, производства АО «Верофарм», Россия (регистрационное удостоверение ЛП-003860 от 27.09.2016);
- Катадолон, капсулы 100 мг, производства Тева Фармацевтические Предприятия Лтд, Израиль (П N015611/01 от 27.04.2009);
- Катадолон, капсулы 100 мг, производства АВД.фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия (регистрационное удостоверение П N015611/01 от 27.04.2009);
- Катадолон форте, таблетки пролонгированного действия 400 мг, производства Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль (регистрационное удостоверение ЛП-001320 от 02.12.2011);
- Нейродолон, капсулы 100 мг, производства ЗАО «Канонфарма продакшн» (ЛП-003082 от 10.07.2015);
- Нолодатак, капсулы 100 мг, ОАО «ХФК «Акрихин», (ЛП-002822 от 14.01.2015);
- Флугесик, капсулы 100 мг, производства Люпин Лимитед, Индия (ЛП-003516 от 22.03.2016);
- Флупиртин, капсулы 100 мг, производства АО «Вертекс», Россия, (ЛП-004860 от 24.05.2018);
- Флупиртин-С3; капсулы 100 мг, ЗАО «Северная звезда», Россия (ЛП-004773 от 03.04.2018).

По данным АИС Росздравнадзора на 07.06.2018 г. зарегистрировано 38 сообщений о 34 случаях развития нежелательных реакций с подозрением на препараты флупиртина. В основном сообщалось о случаях неэффективности препаратов, а также о различных проявлениях аллергических реакций при их применении.

При этом, зарегистрирован один случай развития нежелательной реакции со стороны печени в виде повышения уровня билирубина, желтушности кожных покровов, слабости, снижения аппетита с возможной причинно-следственной связью.

В адрес Росздравнадзора поступило письмо ООО «Тева» (вх. 7853 от 13 февраля 2018 г.) о намерении направить запрос на прекращение обращения всех регистрационных удостоверений для препаратов, содержащих флупиртин (Катадолон, Катадолон форте) и отозвать все оставшиеся партии препарата на уровне аптек.

Одновременно с этим 28.05.2018 г. (вх. 30305) АО «Акрихин» в инициативном порядке в Росздравнадзор был представлен План управления рисками для лекарственного препарата Нолодатак (МНН – флупиртин), капсулы, 100мг (зарегистрирован в разделе «Периодический отчет» подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора за номером 10134). В данном документе не предложено каких-либо дополнительных мер по минимизации рисков, связанных с возможным развитием флупиртин-индуцированных поражений печени, включая острую печеночную недостаточность.

В настоящее время показания к применению препаратов флупиртина ограничены лечением острой боли легкой и средней степени тяжести у взрослых.

При этом одним из важных идентифицированных рисков при применении препаратов с данным действующим веществом является развитие тяжелых лекарственно-индуцированных поражений печени у пациентов.

Анализ глобальных данных по безопасности флупиртина показывает, что тяжесть поражения печени при его применении, а также отсутствие надежных предикторов гепатотоксичности не позволяют разработать мер по эффективной минимизации данного риска, обеспечивающих превышение ожидаемой пользы над возможным риском применения данных лекарственных препаратов.

Росздравнадзором было запрошено мнение специалистов Всероссийского общества неврологов об эффективности и безопасности применения препаратов флупиртина для лечения болевого синдрома. Согласно полученному ответу от 16.05.2018 г. (копия прилагается) Президиум Правления Всероссийского общества неврологов рассмотрел вопросы рисков идиосинкратического поражения печени и пришел к заключению о невозможности выделения категории пациентов, для которых применение препаратов флупиртина являлось бы безальтернативным, и при этом польза от их применения превышала возможные риски. В связи с этим было рекомендовано для купирования острых и хронических болевых синдромов при патологии центральной или периферической нервной системы использовать более безопасные альтернативные лекарственные препараты с анальгетическим эффектом в качестве моно- или комбинированной терапии.

Одновременно Росздравнадзор запросил позицию о порядке дальнейшего применения лекарственных препаратов флупиртина у главного внештатного специалиста по паллиативной помощи Минздрава России, главного врача ГБУЗ «Первый Московский Хоспис им. В.В. Миллионщиковой» ДЗМ Д.В. Невзоровой. Согласно ответу Д.В. Невзоровой (письмо от 27.07.2018 №347-01/18 прилагается) лекарственные препараты флупиртина «не используются при оказании паллиативной медицинской помощи и не нашли своего отражения в клинических рекомендациях, разработанных Ассоциацией хосписной помощи в 2016 году, по лечению болевого синдрома у взрослых пациентов, нуждающихся в оказании паллиативной медицинской помощи».

На основании изложенного Росздравнадзор приходит к заключению, что возможность развития тяжелых поражений со стороны печени, в сочетании с невозможностью разработки адекватных мер минимизации данного риска, оказывает значительное влияние на соотношение «польза-риск» для применения препаратов флупиртина для лечения купирования острой и хронической боли, и делает его неблагоприятным.

В связи с этим, Росздравнадзор считает целесообразным рекомендовать рассмотреть вопрос отмены государственной регистрации лекарственных препаратов флупиртина на территории Российской Федерации.

В соответствии с пунктом 1 статьи 32 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» государственная

регистрация лекарственных препаратов с международным непатентованным наименованием флупиртин в лекарственных формах для перорального применения, подлежит отмене.

Руководитель Центра по мониторингу
эффективного, безопасного и рационального
применения лекарственных средств ФГБУ
«ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора



В.А. Поливанов

Заместитель начальника управления
- начальник отдела организации
фармаконадзора Управления
государственного контроля качества
медицинской продукции Росздравнадзора



С.В. Глаголев

Врио начальника Управления государственного
контроля качества медицинской продукции
Росздравнадзора



Е.М. Кудрявцева

Тропачук Н.Н. → Галахов С.В. (б.р.с.)

ВСЕРОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО НЕВРОЛОГОВ

ПРЕЗИДИУМ



119049 Москва, Ленинский пр., 8, корп. 8

Тел.: 499-2372730, 499-2379058, факс: 499-2372730

«16» май 2018 г.

№ _____

Руководителю Федеральной службы
по надзору в сфере здравоохранения
Д.м.н. Мурашко М.А.

Глубокоуважаемый Михаил Альбертович!

Президиум Правления Всероссийского общества неврологов рассмотрел вопрос об эффективности и безопасности лекарственных препаратов флупиртина, зарегистрированных и разрешенных к применению на территории Российской Федерации (Ардалон капсулы 100 мг, Катадолон капсулы 100 мг., Катадолон форте капсулы 100 мг., Нейродолон капсулы 100 мг, Нолодатак капсулы 100 мг., Флугесик капсулы 100 мг.). При подготовке решения по этому вопросу были учтены рекомендации Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора (PRAC) Европейского агентства по лекарственным препаратам (EMA), результаты международных клинических исследований различных когорт, экспертные мнения, а также данные отечественных клинических исследований о нежелательных лекарственных реакциях с подозрением на препараты флупиртина через "АИС Росздравнадзора". На основании объективной информационно-аналитических данных о неблагоприятном соотношении «риск/польза» для препаратов флупиртина, которое обусловлено идиосинкратическим флупиртин-индуцированным поражением печени и отсутствием связи нежелательных лекарственных реакций с дозой препарата, длительностью лечения, отсутствием способа идентификации уязвимых популяций пациентов и низкой эффективностью мер надзора при назначении флупиртина, Президиум Правления Всероссийского общества неврологов не рекомендует применение препаратов, содержащих флупиртин для лечения и профилактики болевых синдромов при различных неврологических заболеваниях. Учитывая данные клинических исследований и спонтанных сообщений, в настоящее время, не представляется возможным выделение категории пациентов, для которых применение флупиртина является безальтернативным, и может превалировать возможные риски идиосинкратического поражения печени. Для купирования острых и хронических болевых синдромов при патологии центральной или периферической нервной системы необходимо использовать более безопасные альтернативные

Росздравнадзор Управление делами Отдел делопроизводства и архива	
Вх. № 19080	2
22 МАЯ 2018	

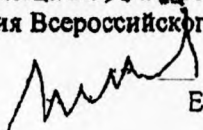
Тропачук

лекарственные препараты с анальгетическим эффектом в качестве моно или сочетанной терапии. В связи с вышеизложенным, рекомендуется прекращение реализации, передачи, применения препаратов флупиридина, зарегистрированных и разрешенных к применению на территории Российской Федерации.

С глубоким уважением,

Главный внештатный специалист-невролог РФ
Председатель Правления Всероссийского Общества неврологов

Академик РАН



Е.И. Гусев

Ученый секретарь Всероссийского общества неврологов

Профессор



А.Б. Гект

31 ИЮЛ 2018 ГЛАГОЛЕВУ С.В

ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ

Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения города Москвы
«МОСКОВСКИЙ МНОГОПРОФИЛЬНЫЙ
ЦЕНТР ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ
ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ»

(ГБУЗ «ЦЕНТР ПАЛЛИАТИВНОЙ
ПОМОЩИ ДЗМ»)

Филиал «Первый московский хоспис
имени В.В. Миллионщиковой»

Юридический адрес:

127018, г. Москва, ул. Двинцев, д. 6, стр. 3

Фактический адрес:

119048, г. Москва, ул. Доватора, д. 10

тел. +7 (499) 245-59-69, факс +7 (499) 245-43-22

e-mail: hospis1@zdrav.mos.ru

28.07.2018 № 347-01/18



Руководителю Федеральной
службы по надзору в сфере
здравоохранения

М.А. Мурашко

Уважаемый Михаил Альбертович!

В ответ на Ваше письмо №01-31622/18 от 12.07.2018г. о представлении позиции о порядке дальнейшего применения лекарственных препаратов флупиртина сообщая, что данные лекарственные средства не используются при оказании паллиативной медицинской помощи и не нашли своего отражения в клинических рекомендациях, разработанных Ассоциацией хосписной помощи в 2016 году, по лечению хронического болевого синдрома у взрослых пациентов, нуждающихся в оказании паллиативной медицинской помощи.

Следует отметить, что официальная инструкция к препаратам предусматривает их применение только при острой боли легкой и средней интенсивности.

С уважением,

Заместитель директора
ГБУЗ «Центр паллиативной помощи ДЗМ»

Главный внештатный специалист
по паллиативной помощи МЗ РФ

[Handwritten signature]
С.В. Евзорова



А.А. Трапкова

Министерство здравоохранения Федеральный надзор Управление делами Отдел делопроизводства и архива	
Вх. № 44341	1
30 ИЮЛ 2018	Листов