**ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ**

**Обзор Клинических Данных**

|  |
| --- |
| **Номер документа**: **c03400292-01****ID Документа:EU** |
| **Лекарственное вещество:** Пироксикам**Лекарственная форма, концентрация:** Гель, 5 мг пироксикама / на грамм геля, 0,5% |
| **Название документа:** Обзор клинических данныхОСМП Финалгель No. 9012-00 |
| **Дата отчета:** 26 мар 2015 | **Страница 1 из 14** |
| **Частная конфиденциальная информация****©2015 Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ или одна или несколько ее аффилированных компаний. Все права защищены.**Данный документ не может полностью или частично быть передан, воспроизведен, опубликован или иным образом использован без предварительного письменного разрешения. |

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ТЕРМИНОВ**

НЛР – неблагоприятная лекарственная реакция

НЯ – нежелательные явления

ОСМП – основная спецификация медицинского препарата

ДББД – дата блокирования базы данных

МДР – международная дата регистрации

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат

ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить

БП – безрецептурный препарат

ПОБЛС – периодический отчет по безопасности лекарственного средства

ПТ – предпочтительный термин

ТКПР – тяжелые кожные побочные реакции

КХЛП – краткая характеристика лекарственного препарата

КПНБ – классы проявления нарушений и болезней

**1. ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ РАЗРАБОТКИ ПРЕПАРАТА**

**1.1 ОБЩИЕ МЕДИЦИНСКИЕ СВЕДЕНИЯ И ЦЕЛЕУКАЗАНИЯ**

Текущий обзор клинических данных является подтверждающим для ОСМПФиналгельNo.9012-00.

Финалгель является воспроизведенной лекарственной формой пироксикама для местного применения, выпускаемый компанией Берингер Ингельхайм, содержащий 5 мг пироксикама / г геля (0,5%) и подходящий для лечения воспалительных заболеваний опорно-двигательной системы:

* Тендинит, тендовагинит
* Плечелопаточный периартрит
* Ушибы, деформации, вывихи

Общая особенность лечения вышеуказанных воспалительных заболеваний опорно-двигательной системы состоит в том, что они управляемы БР препаратами и не требуют посещения врача. Как показано во всех рекомендациях по лечению, для устранения боли и воспаления требуется использование анальгетиков (парацетамол, НПВП).

Пироксикам – стандартный НПВП, обладающий противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием, который используется в медицине с начала 1980-х годов. Хотя механизм действия полностью не понят, известно, что пироксикам ингибирует синтез простагландинов вследствие обратимого ингибирования активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ).

Три мета-анализа рандомизированных контролируемых клинических испытаний местных НПВП подтвердили положительный коэффициент риска лечения пироксикамом для краткосрочных показаний, зарегистрированных с 1 по 3 неделю использования [P14-03844, P10-13072, P04- 09366]. Благодаря относительно низкому системному воздействию пироксикама после местного применения, системные побочные эффекты наблюдаются редко [U98-0265, U98-0266].

**1.2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА**

Финалгель является лекарственным препаратом для местного применения, продается компанией Берингер Ингельхайм и имеет регуляторный статус безрецептурного препарата. Финалгель эквивалентен соответствующему оригинальному препарату (Фелден гель компании Пфайзер), он получил первое регистрационное удостоверение в Германии в 1997 году в качестве БР продукта. В настоящее время препарат зарегистрирован в следующих странах: Азербайджан, Беларусь, Грузия, Германия, Казахстан, Молдова, Россия и Украина. Продукт, находящийся на рынке в течение многих лет, имеет гелевую лекарственную форму, предназначен для местного применения, содержит в качестве активного ингредиента пироксикам в концентрации 5 мг / г (0,5%) в тюбиках по 35 г.

**2. ОБЗОР БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Нет данных.

**3. ОБЗОР КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

Новые данные от держателя регистрационного удостоверения не получены. Тем не менее, содержание разделов «Фармакологические свойства» и «Фармакокинетика» должно быть переформулировано для согласования ОСМП и КХЛП производителя оригинального препарата.

|  |  |
| --- | --- |
| **Предыдущие данные** | **Предложенные данные** |
| Фармакологические свойства | Фармакологические свойства |
| Пироксикам, активный ингредиент Финалгеля, ингибирует фермент циклооксигеназу. Это основная характеристика нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), что позволяет им влиять на многие патофизиологические процессы.Пироксикам обладает противовоспалительным, обезболивающим, жаропонижающим действием, а также подавляет агрегацию тромбоцитов при системном, оральном, ректальном, подкожном, внутрибрюшинном путях введения. Его фармакологический профиль основан на ингибировании синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты ин витро, коллаген - индуцированной агрегации тромбоцитов человека и животных ин витро, высвобождения лизосомальных ферментов, генерации реактивного супероксид-аниона, хемотаксиса/миграции нейтрофилов, макрофагов, моноцитов, тромбоцитов, каррагенин – индуцированного отека ног у крыс, УФ - индуцированной эритемы у морских свинок, пролиферации гранулемы вокруг ватного тампона у крыс, микобактериального адъювант - индуцированного артрита у крыс, фенилбензохинон - индуцированных судорог у мышей, лихорадки, индуцированной кишечной палочкой у крыс, синовита у собак, индуцированного кристаллами урата. | Пироксикам, активный ингредиент Финалгеля, является нестероидным противовоспалительным агентом, который используется для лечения воспалительных заболеваний. Механизм действия пироксикама заключается в подавлении синтеза простагландинов вследствие обратимого ингибирования активности фермента циклооксигеназы. Пироксикам оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее действие, подавляет агрегацию тромбоцитов после перорального, ректального, подкожного, внутрибрюшинного введения, что продемонстрировано на модели животных и человека.Имеются данные о противовоспалительном и обезболивающем действии 0,5% геля пироксикама по сравнению с его наполнителем и 1% гелем индометацина на крыс и морских свинок. При использовании на традиционных животных модели боли и воспаления, 0,5% гель пироксикама оказался столь же эффективен, как пероральный пироксикам и 1% гель индометацина и значительно более эффективен, чем его инертный наполнитель.  |

|  |  |
| --- | --- |
| **Предыдущие данные** | **Предложенные данные** |
| Фармакокинетика | Фармакокинетика |
| Пироксикам является хорошо устоявшимся терапевтическим средством для системного и местного применения, принадлежит к классу препаратов, ингибирующих фермент циклооксигеназу, тем самым являясь нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП). Он обладает жаропонижающим, обезболивающим противоревматическим свойствами. В зависимости от способа нанесения, основы местного вспомогательного вещества, и от предварительной обработки кожи, от 6,7 до 62% (эксперимент на животных) пироксикама абсорбируется через кожу после однократного местного использования. Местное применение 20 мг пироксикама, содержащегося в 4 г 0,5% геля при поглощении в результате системной абсорбции с фармакокинетическими параметрами: Tmax =26,7 ± 1,8ч,Сmax=149,2 ± 30,3 нг/мл плазмы, AUC0→∞=11447 ± 2276 нгч/мл, t ½ выведения =45,9 ч.Повторное применение на определенном участке привело к тому, что концентрация пироксикама в окружающих жировых тканях, мышечных, коллагене, синовиальных мембранах, синовиальных жидкостях колебалась в пределах от 15 до 40 нг / г или нг / мл соответственно. В течение нескольких дней действующие концентрации достигались в участках, отдаленных от места локального применения, за исключением удаленных участков кожи. | На основе данных фармакокинетики и тканевого распределения пероксикам геля в исследованиях на животных с использованием 0,5% геля пироксикама, наивысшие концентрации пироксикама достигались в тканях ниже места применения и малая концентрация была достигнута в плазме. Пироксикам гель 0,5% постепенно проникает из кожи в подлежащие ткани, равновесие между кожей и мышечной тканью или синовиальной жидкостью достигается в течение нескольких часов после применения. В фармакокинетическом исследовании на человеке, 2 г геля наносили на плечи здоровых добровольцев дважды в день (что соответствует 20 мг пироксикама / день) в течение 14 дней, уровни пироксикама в плазме росли медленно, достигая стационарного состояния приблизительно через 11 дней. Уровни в плазме в это время были между 300 - 400 нг / мл, что составило одну двадцатую тех, что наблюдались у пациентов, получающих 20 мг перорально.Время полувыведения пироксикама из сыворотки составляет примерно 50 часов. |

**4. СВЕДЕНИЯ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ**

Финалгель является препаратом для местного применения, содержащий пироксикам с концентрацией 0,5% (5 мг пироксикама на 1 г геля).

Четыре исследования, сравнивающие эффективность и безопасность 0,5% геля пироксикама (Финалгель) с оригинальным продуктом (т.е. Фелден гель) для лечения болезненности, связанной с гонартрозом, внесуставным ревматизмом и острыми травмами опорно-двигательного аппарата, показали терапевтическую эквивалентность оригинального продукта и генерика. Не было обнаружено никаких статистически значимых различий в отношении снижения боли и улучшения подвижности для обоих препаратов [U98-0266].

Сводка по имеющимся клиническим доказательствам из литературы представлена ниже: Клиническая эффективность геля 0,5% геля пироксикама была проверена в многочисленных рандомизированных контролируемых клинических испытаниях, проведенных по всему миру ирегистрирующих более чем 3000 пациентов. Недавний Кокрановский систематический обзор Месси и соавт. [P10-13072] для НПВП при острой боли у взрослых, включающий 47 рандомизированных, двойных слепых, активных или плацебо (инертный носитель) контролируемых испытаний; наиболее сравнимы с аналогичным плацебо местные НПВП в виде геля, спрея или крема в общем анализе эффективности с участием 3455 пациентов. Для всех местных НПВП, по сравнению с плацебо, ЧБНЛ для клинического успеха, что эквивалентно 50% случаев облегчения боли, составило 4,5 (диапазон: 3.95.3) для лечения в периоды от 6 до 14 дней. Местные формы диклофенака, ибупрофена, кетопрофена и пироксикама были аналогичны по эффективности, но индометацин и бензидамин достоверно не отличались от плацебо.

Зарегистрировано очень мало случаев системных нежелательных явлений или случаев досрочного прекращения терапии из-за НЯ. Имелось недостаточно данных, чтобы достоверно сопоставить отдельные местные НПВП друг с другом или с такими же пероральными НПВП. Авторы пришли к выводу, что местные НПВП могут обеспечить хороший уровень обезболивания при острых состояниях, таких как повреждение связок, сухожилий, мышц и сильное травмирование, вероятно, аналогичный тому, который обеспечивают пероральные НПВП. Местные НПВП не связаны с увеличением частоты случаев локальных кожных реакций по сравнению с плацебо и не вызывают системных (в основном желудочно-кишечных) проблем, часто наблюдаемых с пероральными НПВП, что делает их особенно полезными для людей, которые не в состоянии переносить пероральное введение, или для тех, кому оно противопоказано. [P10-13072].Эти результаты согласуются с предыдущим систематическим обзором Мур и соавт. [P14-08344], в котором были сделаны выводы о том, что пироксикам гель 0,5% значительно превосходил плацебо по эффективности в уменьшении боли у пациентов с острыми нарушениями со стороны опорно-двигательной системы или травмами. При хронических заболеваниях, таких как гонартроз, пироксикам гель 0,5% был также более эффективен, чем плацебо среди ограниченного числа пациентов. Исследования, сравнивающие пироксикам гель 0,5% с другими НПВП, в целом показали, что препарат сопоставим по эффективности с индометацин гелем 1%, диклофенак гелем 1% или 1,16%, фелбинак гелем 3%, кетопрофен гелем, и пероральным ибупрофеном (3 раза в день 400 мг).

В систематическом обзоре от 2005 по местным анальгетикам[P04-09366] было включено 26 плацебо-контролируемых исследований с участием 2853 пациентов, которые получали местные НПВП при повреждении связок и мышц. Авторы пришли к выводу, что в 19 из 26 испытаниях, НПВП были значительно лучше, чем плацебо, и что кетопрофенимел лучший ЧБНЛ, равный 2,6, что значительно лучше, чем у ибупрофена (4.1), фелбинака (4.0), пироксикама (4,7) и индометацина (10). Местные НЯ, системные НЯ, или случаи досрочного прекращения терапии из-за НЯ отмечались редко, в этом отношении НПВП и плацебо не отличались между собой. Авторы пришли к выводу, что НПВП были эффективны и безопасны при лечении острых болезненных состояний в течение одной недели [P04-09366].

Лекарственная форма для местного применения может быть особенно полезна пациентам, которые не переносят пероральногоприема, так как низкая системная абсорбция (биодоступность составляет 5-10% по сравнению с пероральным препаратом) местного пироксикама должна снизить вероятность побочных реакций. В исследованиях, рассмотренных здесь, переносимость была хорошей или отличнойу 99% обследованных пациентов [R99-0341].

Эти результаты находятся в соответствии с существующими показаниями, которые остаются неизменными. Также раздел «Дозировка» остается без изменений касательно одной дозы, суточной дозы и продолжительности лечения, тем не менее, было добавлено замечание по наружному применению для удовлетворения нынешних стандартов. Кроме того, были сделаны некоторые редакционные изменения, направленные на уточнение ряда аспектов.

|  |  |
| --- | --- |
| **Предыдущие данные** | **Предложенные данные** |
| Дозировка | Дозировка |
| ДозировкаВ зависимости от площади пораженной области, если иное не указано:3 - 4 раза в день 1 г геля (соответствует размеру лесного ореха) наносится локально и осторожно втирается в кожу.Продолжительность леченияПродолжительность лечения зависит от выраженности симптомов и составляет примерно 2 - 3 недели при тендините и тендовагините, а также при плечелопаточном периартрите; при травмах - 1 - 2 недели. | Финалгель предназначен только для наружного применения.ДозировкаВ зависимости от площади пораженной области, если иное не указано:Гель по 1 г (соответствует размеру лесного ореха) следует наносить на кожу над пораженным участком и осторожно втирать 3 - 4 раза в день.Продолжительность леченияПродолжительность лечения зависит от выраженности симптомов и составляет примерно 2 - 3 недели при тендините и тендовагините, а также при плечелопаточном периартрите; при травмах - 1 - 2 недели. |

В раздел «фармакологические свойства» было добавлено краткое описание исследований, сравнивающих Финалгель с оригинальным препаратом [U98-0266],как отражение текущих стандартов:

|  |  |
| --- | --- |
| **Предыдущие данные** | **Предложенные данные** |
| Клинические исследования | Клинические исследования |
| Нет данных | Терапевтическая эквивалентность с соответствующим оригинальным препаратом (Фелден гель) была показана для пироксикам геля 0,5% (Финалгель) в 4 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых параллельных исследованиях в течение 2-3 недель. Финалгель был так же эффективен и безопасен, как оригинальный препарат для лечения болезненных состояний, связанных с гонартрозом, внесуставным ревматизмом и острых травм опорно-двигательного аппарата. |

**5. ОТЧЕТ ПО БЕЗОПАСНОСТИ**

В последнем ПОБЛС (2 апреля 2011 - 1 апреля 2014) для Финалгеля [s00021654-01], итоговые и промежуточные данные о пострегистрационном воздействии и безопасности доступны в сводной таблице по НЛР из постмаркетинговых источников, которые включают в себя номера серьезных и несерьезных НЛР (ПТ), организованныепо КПНБ и сгруппированные по источникам лекарственного средствакак для отчетного интервала, так и суммарно, т.е. с МДР по ДББД ПОБЛС.

В течение периода отчетности для недавно завершенного ПОБЛС, оценка Берингер Ингельхайм глобальной базы данных безопасности лекарственных средств не обнаружила никаких проблем, ранее неизвестных для пироксикама. Тем не менее, держатель регистрационного удостоверения отметил, что имеетсяинформация, связанная с обеспечением безопасности, в рамках утвержденной КХЛП производителем оригинального препарата [R14-2335], которой не хватало в информации о продукте для Финалгеля.

Таким образом, держатель регистрационного удостоверения предлагает согласовать информацию, связанную с безопасностью КХЛП производителя оригинального препарата [R14-2335]. Наиболее важные дополнения касаются ТКПР (предупреждения и побочные эффекты) и информации о репродуктивных свойствах. Все предлагаемые изменения в соответствии с КХЛП производителя приведены в таблице ниже:

|  |  |
| --- | --- |
| **Предыдущие данные** | **Предлагаемые данные** |
| Особые указания и меры предосторожности | Особые указания и меры предосторожности |
| Использование Финалгеля у подростков не рекомендуется из-за отсутствия достаточного терапевтического опытаГиперчувствительностьПациенты, страдающие бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, хроническими обструктивными заболеваниями легких или хроническими легочными инфекциями, более чувствительны к НПВП. У таких пациентов могут участиться приступы астмы, а также появиться отек Квинке или крапивница. | Перенесено в раздел «Использование в детском возрасте»ГиперчувствительностьПациенты, страдающие бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, хроническими обструктивными заболеваниями легких или хроническими легочными инфекциями, более чувствительны к НПВП. У таких пациентов могут участиться приступы астмы, а также появиться отек Квинке или крапивница.Тяжелые кожные побочные реакцииТяжелые кожные побочные реакции (ТКПР) были зарегистрированы при системном введении пироксикама. Эти реакции не были связаны с местным применением пироксикама, но возможность ТКПР при местном использовании пироксикама не может быть исключена. Пациенты должны иметь в виду, что в случае каких-либо проявлений ТКПР (например, прогрессивная кожная сыпь, часто сопровождающаяся волдырями или поражениями слизистой оболочки) после местного введения пироксикама, им следует прекратить лечение и немедленно обратиться к врачу. Если у пациента развилась ТКПР после использования пироксикама, лечение этого пациента пироксикамом не следует возобновлять. |
| Репродуктивная функция, беременность, лактация | Репродуктивная функция, беременность, лактация |
| БеременностьСледует соблюдать строгие меры предосторожности относительно использования во время беременности, особенно в 1-м и 2-м триместрах (смотрите также 4.3.). | БеременностьФиналгель противопоказан 3-м триместре беременности (смотрите раздел противопоказаний). Ингибирование синтеза простагландинов может неблагоприятно повлиять на беременность. Данные эпидемиологических исследований указывают на повышенный риск самопроизвольного выкидыша после использования ингибиторов синтеза  |
| **Предыдущие данные** | **Предлагаемые данные** |
| ЛактацияПоскольку пироксикам в небольших количествах выделяется с материнским молоком, Финалгель не следует назначать кормящим матерям.Нет данных. | простагландинов на ранних сроках беременности. У животных введение ингибиторов синтеза простагландинов, как было показано, приводит к увеличению пред- и постимплантационных потерь плода. Таким образом, использование Финалгеля в течение 1-го и 2-го триместра беременности не рекомендуется.ЛактацияФиналгель не рекомендуется для использования в период кормления грудью, так как клиническая безопасность не установлена.Репродуктивные свойстваНа основании механизма действия, использование НПВП, в том числе пироксикама, может отсрочить или предотвратить разрыв фолликулов яичника, что связано с обратимым бесплодием у некоторых женщин. Женщинам, которым не удается забеременеть или которые проходят исследование бесплодия, стоит отказаться от приема НПВС, включая пироксикам. |
| Использование в детском возрасте | Использование в детском возрасте |
| (В разделе «Противопоказания»): Финалгель противопоказан детям до 14 лет.(В разделе «Особые указания и меры предосторожности»): Использование Финалгеля подростками не рекомендуется из-за отсутствия достаточного терапевтического опыта. | Рекомендованная дозировка и показания к применению Финалгеля для детей не установлены. Поэтому Финалгель не следует применять детям до 14 лет (смотрите раздел противопоказаний). Применение Финалгеля подростками не рекомендовано из-за отсутствия достаточного терапевтического опыта. |
| Взаимодействие с другими лекарственными средствами | Взаимодействие с другими лекарственными средствами |
| До настоящего времени никаких лекарственных взаимодействий не было зарегистрировано в случае, если Финалгель используется надлежащим образом. | Не известно. |
| Побочные действия | Побочные эффекты |
| Возможны кожные реакции гиперчувствительности из-за других компонентов геля, в таких случаях применение должно быть прервано, и начато адекватное лечение. | Со стороны иммунной системы:У предрасположенных пациентов могут возникать аллергические реакции. Если такие реакции (которые могут принимать форму кожных реакций) имеют место,  |
| **Предыдущие данные** | **Предлагаемые данные** |
| Если Финалгель используется на больших участках, нельзя исключить системные побочные эффекты. В отдельных случаях были зарегистрированы желудочно-кишечные расстройства и одышка.В редких случаях можно наблюдать местные реакции кожи, такие как воспаление, покраснение, крапивница, зуд, шелушение и т.д.Был зарегистрирован один единственный случай нефротического синдрома и интерстициальной нефропатии с функциональной почечной недостаточностью. | использование Финалгеля должно быть прекращено и необходимо назначить соответствующее лечение (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»).Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки, средостения и желудочно-кишечного трактаЕсли Финалгель наносится на обширные участки кожи, он может оказать системное влияние. Были зарегистрированы нарушения со стороны желудка, тошнота, боль в животе и гастрит, а также бронхоспазм и одышка.Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:В месте применения могут возникнуть кожные реакции с такими симптомами, как раздражение кожи, эритема, сыпь, везикуляция, шелушение и зуд. ТКПР, в частности, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз были зарегистрированы крайне редко (смотрите раздел «Особые указания и меры предосторожности»). Контактный дерматит, экзема и фотосенсибилизация кожи наблюдались при пострегистрационном применении.Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:Наблюдались отдельные случаи тубулоинтерстициального нефрита, почечной недостаточности и нефротического синдрома (смотрите раздел «Особые указания и меры предосторожности»). |
| Передозировка | Передозировка |
| Если развиваются нежелательные эффекты, применение Финалгеля следует остановить. В случае интоксикации из-за ненадлежащего использования, назначают симптоматическое лечение. Результаты исследований позволяют сделать вывод, что применение угля уменьшает абсорбцию пироксикама и доступное количество активного вещества. | Передозировка при местном применении маловероятна. В случае интоксикации вследствие неадекватного использования, рекомендуется симптоматическое лечение. |

С помощью этих согласований информация о безопасности Финалгеля скорректирована в соответствии с современным уровнем медицинских знаний.

**6. ЗАКЛЮЧЕНИЯ О ПРЕИМУЩЕСТВАХ И РИСКАХ**

Пироксикам это традиционный НПВП с противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим свойствами, который используется в медицине с начала 1980-х годов. Генерик пироксикама для местного применения продается компанией Берингер Инхельхайм под товарным знаком Финалгель, содержит 5 мг пироксикама в каждом грамме (0,5%) и показан для местного лечения воспалительных заболеваний опорно-двигательной системы.

Рандомизированные контролируемые испытания с участием более чем 3000 пациентов по всему миру продемонстрировали эффективность и благоприятную переносимость пироксикам геля 0,5%, а также эффективность и переносимость сравнимую с оригинальным продуктом (Фелден гель).

Общая оценка на основе опубликованных отчетов показывает, что Финалгель является безопасным и эффективным препаратом для лечения воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, таких как тендинит, тендовагинит, плечелопаточный периартрит, ушибов, деформаций и растяжений связок при использовании с соблюдением рекомендуемых БРусловий дозировки [U98-0266, U98-0265] и в соответствии с обновленной информацией по безопасности.

Держатель регистрационного удостоверения делает вывод, что благоприятный профиль безопасности Финалгеля остается неизменным. Этот препарат полезен для симптоматического лечения различных болезненных состояний, связанных с острыми заболеваниями опорно-двигательного аппарата.