

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την αναστολή της κυκλοφορίας και της χρήσης των προϊόντων που παρουσιάστηκαν από τον EMA**

## Επιστημονικά πορίσματα

### Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βουφλομεδίλη (βλ. παράρτημα Ι)

Η βουφλομεδίλη είναι α1-, α2-αδρενολυτικός παράγοντας με αγγειοενεργές και αιμορεολογικές ιδιότητες, που βελτιώνει τη ροή του αίματος στη μικροκυκλοφορία καθώς και την οξυγόνωση των ιστών. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βουφλομεδίλη έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας και κυκλοφορούν σε 12 χώρες της ΕΕ μέσω εθνικών διαδικασιών και η άδεια κυκλοφορίας χορηγήθηκε για πρώτη φορά το 1974 στη Γαλλία. Η βουφλομεδίλη είναι αυτή τη στιγμή εγκεκριμένη στη Γαλλία για τη θεραπεία των «συμπτωμάτων της συμπτωματικής περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας (ΠΑΑ Σταδίου ΙΙ)». Η εγκεκριμένη μέγιστη ημερήσια δόση σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι 600 mg και 300 mg σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η χρήση της βουφλομεδίλης σύμφωνα με αυτές τις συνθήκες θεωρείται ως χρήση υπό κανονικές συνθήκες.

Η Γαλλία διενήργησε παλαιότερα δύο μελέτες φαρμακοεπαγρύπνησης και τοξικοεπαγρύπνησης μετά από αναφορές σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων (ΣΑΕ) στο νευρικό σύστημα και στην καρδιά που σχετίζονται με τη χρήση βουφλομεδίλης. Σε αυτές τις έρευνες, τα αναφερθέντα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα του νευρικού συστήματος αφορούσαν κυρίως σπασμούς, μυοκλονία και καταστάσεις μεγάλης επιληψίας (status epilepticus), ενώ τα καρδιακά σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν κυρίως ταχυκαρδία, υπόταση, διαταραχές του κοιλιακού ρυθμού και καρδιακή ανακοπή. Μετά τις έρευνες, η Γαλλία ανέλαβε σειρά κανονιστικών δράσεων για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου των ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τη βουφλομεδίλη. Τον Δεκέμβριο του 2010 η Γαλλία διενήργησε περαιτέρω αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου της βουφλομεδίλης κατόπιν της οποίας η εθνική αρμόδια αρχή της Γαλλίας (AFSSAPS) ανέστειλε όλες τις άδειες κυκλοφορίας στη Γαλλία για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βουφλομεδίλη. Ως εκ τούτου, εκκινήθηκε αυτομάτως διαδικασία δυνάμει του άρθρου 107 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε. Η διαδικασία ξεκίνησε κατά τη διάρκεια της συνεδρίασης της CHMP τον Φεβρουάριο του 2011.

### Συζήτηση για την ασφάλεια

Η CHMP έλαβε υπόψη την αναθεώρηση των δεδομένων του γαλλικού συστήματος διαχείρισης δεδομένων EudraVigilance και ανέλυσε αυθόρμητες αναφορές που σχετίζονται με τη θεραπεία με βουφλομεδίλη, για να προσδιορίσει περιπτώσεις όπου υπήρξαν καρδιακές και νευρολογικές αντιδράσεις υπό φυσιολογικές θεραπευτικές δόσεις (δηλ. μέγιστη ημερήσια δόση 600 mg για τη φαρμακοτεχνική μορφή του από του στόματος χορηγούμενου δισκίου). Η CHMP εξέτασε επίσης την αναθεώρηση της βάσης δεδομένων των αναφορών ασφαλείας για μεμονωμένες περιπτώσεις (ICSR), η οποία διενεργήθηκε από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ), για να προσδιοριστούν περιπτώσεις καρδιολογικών και νευρολογικών ανεπιθύμητων συμβάντων υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης, δηλ. περιπτώσεις όπου η δόση δεν ξεπερνούσε τη μέγιστη ημερήσια δόση των 600mg, περιπτώσεις με τυχαίες υπερδοσολογίες ή περιπτώσεις που περιλαμβάνουν ασθενείς με γνωστή νεφρική ανεπάρκεια που απαιτεί αναπροσαρμογή της δόσης. Επίσης, η CHMP εξέτασε μια επισκόπηση όλων των διαθέσιμων στοιχείων ασφαλείας μεμονωμένων περιπτώσεων που σχετίζονται με τη βουφλομεδίλη, η οποία διενεργήθηκε από τον ΚΑΚ βάσει των στοιχείων ασφαλείας μετά την κυκλοφορία από την παγκόσμια βάση δεδομένων ασφαλείας της Abbott Laboratories και τη βάση δεδομένων ασφαλείας της Amđipharm, από την δημοσιευμένη ιατρική βιβλιογραφία (σε παγκόσμιο επίπεδο) και από διάφορες άλλες πηγές, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται Κέντρα Τοξικολογικού Ελέγχου και Δηλητηριάσεων και Ρυθμιστικές Αρχές.

#### *Σοβαρά καρδιαγγειακά και νευρολογικά ανεπιθύμητα συμβάντα υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης*

Από την αναθεώρηση της βάσης δεδομένων της EudraVigilance προσδιορίστηκαν 74 περιπτώσεις που σχετίζονται με τη βουφλομεδίλη, με συνολικά 35 περιπτώσεις καρδιακών και 39 περιπτώσεις νευρολογικών ανεπιθύμητων συμβάντων. Από αυτές τις περιπτώσεις, συνολικά 12 περιπτώσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία εντός του μέγιστου θεραπευτικού εύρους (δηλ. έως και 600 mg ημερησίως) της βουφλομεδίλης. Υπήρχαν 6 περιπτώσεις καρδιοαγγειακών και 6 περιπτώσεις νευρολογικών σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων. Παρόλο που οι 12 περιπτώσεις ήταν περίπλοκες, λόγω των υποκείμενων κλινικών συνθηκών και άλλων συγχορηγούμενων φαρμακευτικών αγωγών, η CHMP θεώρησε ότι επιβεβαιώνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τη χρήση της βουφλομεδίλης υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης.

Η αναθεώρηση της βάσης δεδομένων ICSR από τον ΚΑΚ ταυτοποίησε 33 περιπτώσεις, στις οποίες γινόταν χρήση της μέγιστης ημερησίας δόσης των 600 mg. Από αυτές, διαπιστώθηκαν συνολικά 21

περιπτώσεις νευρολογικών ανεπιθύμητων συμβάντων. Ένας ασθενής εμφάνισε σπασμούς μετά την ταυτόχρονη λήψη δύο δισκίων των 300 mg, αντί για δύο δισκία δις ημερησίως. Η CHMP εξέφρασε τη γνώμη ότι αυτά τα στοιχεία κατέδειξαν τους κινδύνους που σχετίζονται με τη βουφλομεδίλη βάσει του στενού θεραπευτικού περιθωρίου της. Επιπροσθέτως, διαπιστώθηκαν 32 καρδιολογικά ανεπιθύμητα συμβάντα, με πιο συχνές αντιδράσεις την ταχυκαρδία, την υπέρταση, την ερυθρίαση και την υπόταση.

#### *Σοβαρά καρδιαγγειακά και νευρολογικά ανεπιθύμητα συμβάντα σε ηλικιωμένους ασθενείς και ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια*

Με βάση την αναθεώρηση της βάσης δεδομένων ICSR από τον ΚΑΚ προσδιορίστηκαν 5 περιπτώσεις με γνωστή δοσολογία που εμφανίστηκαν σε ηλικιωμένους ασθενείς, για τους οποίους απαιτήθηκε προσαρμογή της δόσης. Τα αναφερόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα σχετίζονταν κυρίως με σοβαρά νευρολογικά και καρδιαγγειακά ανεπιθύμητα συμβάντα. Επιπρόσθετα σε αυτές τις 5 περιπτώσεις, ταυτοποιήθηκαν δύο επιπλέον περιπτώσεις που σχετίζονταν με νεφρική ανεπάρκεια, στις οποίες η χορηγούμενη δόση ήταν άγνωστη. Επίσης, από την εξέταση όλων των διαθέσιμων στοιχείων ασφαλείας μεμονωμένων περιπτώσεων που σχετίζονται με τη βουφλομεδίλη εντοπίστηκαν 28 περιπτώσεις υπερδοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας άνω των 65 ετών). Στο 70% των περιπτώσεων, η δόση της βουφλομεδίλης που λάμβαναν οι ασθενείς ήταν ακατάλληλη λόγω υποκείμενης νεφρικής ανεπάρκειας. Η CHMP εξέτασε επίσης τις δύο γαλλικές έρευνες φαρμακοεπαγρύπνησης που καλύπτουν τις περιόδους 1998 έως 2004 και 2006 έως 2009. Σε αυτές αναφέρθηκαν 188 και 26 ασθενείς αντίστοιχα, οι οποίοι εκδήλωσαν ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ). Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 70,2 έτη και 71,6 έτη αντίστοιχα.

#### *Ασφάλεια των ενέσιμων φαρμακοτεχνικών μορφών της βουφλομεδίλης*

Η CHMP πραγματοποίησε επίσης μια ξεχωριστή αξιολόγηση της ασφάλειας των παρεντερικών φαρμακοτεχνικών μορφών της βουφλομεδίλης, οι οποίες χρησιμοποιούνται σε νοσοκομειακό περιβάλλον για τη θεραπεία της σοβαρής χρόνιας ισχαιμίας των κάτω άκρων. Η CHMP παρατήρησε ότι από τις 24 περιπτώσεις που αναφέρθηκαν (περίπου 5% των συνολικών ανεπιθύμητων συμβάντων του φαρμάκου που καταγράφηκαν στη βάση δεδομένων του ΚΑΚ), η πλειονότητα (13 από τις 24) ήταν περιπτώσεις τυχαίας υπερδοσολογίας. Ενώ αναγνωρίζεται η ιατρογενής φύση των αναφερθέντων περιπτώσεων, η CHMP θεώρησε ότι αυτές οι περιπτώσεις παρέχουν επιπρόσθετα στοιχεία για τους καρδιαγγειακούς και νευρολογικούς κινδύνους της βουφλομεδίλης, καθώς παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητα συμβάντα σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η ημερήσια δόση δύο φορές, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι υφίστανται κίνδυνοι που σχετίζονται με σχετικά μικρή υπερδοσολογία. Σύμφωνα με την εγκεκριμένη ένδειξη, η ενέσιμη φαρμακοτεχνική μορφή της βουφλομεδίλης χρησιμοποιείται για την έναρξη της θεραπείας της ΠΑΑ, η οποία ακολουθείται από μετάταξη σε από του στόματος χορηγούμενη θεραπεία. Ως εκ τούτου, αναφερόμενη στη σχέση κινδύνου-οφέλους της βουφλομεδίλης υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης, η CHMP αξίωσε την μετάταξη σε από του στόματος χορηγούμενες φαρμακοτεχνικές μορφές και επομένως θεώρησε ότι η σχέση κινδύνου-οφέλους της ενέσιμης βουφλομεδίλης χρειάζεται να εξεταστεί εντός του πλαισίου της συνολικής συζήτησης της σχέσης κινδύνου-οφέλους της βουφλομεδίλης.

#### *Γενικά πορίσματα για την ασφάλεια*

Συνοπτικά, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χρήση βουφλομεδίλης σχετίζεται με έναν αριθμό σοβαρών καρδιολογικών (κυρίως ταχυκαρδία, υπόταση, διαταραχές του κοιλιακού ρυθμού και καρδιακή ανακοπή) και νευρολογικών (κυρίως σπασμοί, μυοκλονία και καταστάσεις μεγάλης επιληψίας) ανεπιθύμητων συμβάντων, τα οποία εκδηλώνονται υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, οι οποίοι είναι ο κύριος πληθυσμός ασθενών που σχετίζεται με την εγκεκριμένη ένδειξη. Αυτοί οι κίνδυνοι επιτείνονται από το γεγονός ότι η βουφλομεδίλη είναι μια ουσία με μικρό θεραπευτικό δείκτη και η θεραπεία με βουφλομεδίλη απαιτεί προσαρμογή της δόσης ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία. Εάν η προσαρμογή της δόσης δεν γίνει σωστά, το φάρμακο παρουσιάζει σοβαρούς και απειλητικούς για τη ζωή κινδύνους τοξικότητας. Το γεγονός αυτό προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία, καθώς οι ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο παρουσιάζουν εγγενή τάση μειωμένης νεφρικής λειτουργίας λόγω της φύσης της πάθησής τους.

#### **Μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Μετά την ολοκλήρωση της Έκθεσης Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) και της πλήρους αξιολόγησης οφέλους-κινδύνου που ολοκληρώθηκε από τον ΚΑΚ τον Ιανουάριο του 2010, ο ΚΑΚ πρότεινε μια σειρά μέτρων για την αντιμετώπιση των ανησυχιών που εκφράστηκαν. Διεγράφησαν διάφορες ενδείξεις που είχαν καταχωριστεί εντός της Ε.Ε. και η ένδειξη περιορίστηκε στη *Συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας περιφερικής αγγειακής νόσου (στάδιο 2) (διαλείπουσα*

χωλότητα), ευθυγραμμιζόμενη με τη γαλλική ΠΧΠ. Επίσης προστέθηκε η ανάγκη να λαμβάνεται υπόψιν η νεφρική λειτουργία. Η CHMP αναγνώρισε ότι οι αιτήσεις τροποποίησης για την εφαρμογή της ευρωπαϊκής εναρμόνισης της ΠΧΠ βρίσκονται υπό εξέταση σε μερικές χώρες αλλά επεσήμανε ότι το Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου που προτάθηκε από την *Amdipharm* τον Μάιο του 2010 ήταν σε μεγάλο βαθμό ισοδύναμο με τα Σχέδια Διαχείρισης Κινδύνου που εφαρμόζονται ήδη στη Γαλλία. Η CHMP επεσήμανε επίσης τα στοιχεία φαρμακοεπαγρύπνωσης και τοξικοεπαγρύπνωσης, τα οποία δεν δείχνουν καμία βελτίωση του προφίλ ασφαλείας της βουφλομεδίλης, παρά την εφαρμογή του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου στη Γαλλία. Αντ' αυτής, παρατηρήθηκε διπλάσια αύξηση της λανθασμένης χρήσης σε σύγκριση με την προηγούμενη περίοδο. Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι εξαιτίας των ομοιοτήτων μεταξύ των προτεινόμενων Σχεδίων Διαχείρισης Κινδύνου και εκείνων που εφαρμόστηκαν στη Γαλλία, είναι δυνατόν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των προτεινόμενων Σχεδίων Διαχείρισης Κινδύνου, παρά τη μη εφαρμογή τους σε όλα τα Κράτη Μέλη και επεσήμανε ότι τα μέτρα αυτά είναι ακατάλληλα για την αποτροπή εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων με τη βουφλομεδίλη.

#### *Μελέτη παρατήρησης Thalès για τη χρήση του φαρμάκου*

Η CHMP εξέτασε επίσης τα αποτελέσματα της μελέτης παρατήρησης Thalès για τη χρήση του φαρμάκου, στην οποία περιελήφθησαν 300.000 ασθενείς, και διενήργησε αξιολόγηση της επίδρασης των Σχεδίων Διαχείρισης Κινδύνου που εφαρμόστηκαν στη Γαλλία σχετικά με μοτίβα συνταγογράφησης. Η μελέτη σύγκρισε μια περίοδο αναφοράς 6 μηνών πριν από τη γαλλική αξιολόγηση του 2006 με δύο εξάμηνες περιόδους αξιολόγησης μετά την εφαρμογή των σχετικών Σχεδίων Διαχείρισης Κινδύνου και την κυκλοφορία μιας επιστολής προς τους επαγγελματίες υγείας (Direct Healthcare Professional Communication-DHPC). Η μελέτη κατέδειξε ότι περίπου το 30% των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια εξακολουθούν να λαμβάνουν υπερβολική δόση, παρόλο που διαπιστώθηκε ότι το ποσοστό αυτό μειώθηκε από το 75% στο οποίο βρισκόταν πριν από την επιστολή προς τους επαγγελματίες υγείας (DHPC). Η CHMP εξέφρασε την άποψη ότι παρά τη μείωση, το ποσοστό των ασθενών που βρισκόταν σε κίνδυνο παρέμενε ανεπίτρεπτα υψηλό. Επιπλέον, η CHMP παρατήρησε με ανησυχία ότι πραγματοποιήθηκε αρχική εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας μόνο στο 20% των ασθενών και ότι οι μετρήσεις της κθάρασης κρεατινίνης πραγματοποιούνταν μόνο στο 17% των ασθενών παρά τις συστάσεις στην ΠΧΠ. Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η επίδραση των εφαρμοζόμενων μέτρων ήταν περιορισμένη και ότι η αναμενόμενος αντίκτυπος των προτεινόμενων μέτρων ήταν ανεπαρκής για την κατάλληλη αντιμετώπιση των κινδύνων που διαπιστώθηκαν με τη χρήση βουφλομεδίλης.

Μετά από προφορική αιτιολόγηση που πραγματοποιήθηκε τον Ιούλιο του 2011, ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να προτείνει περαιτέρω μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου και του ετέθη το ερώτημα κατά πόσο μπορούσε να προσδιοριστεί ένας περιορισμένος πληθυσμός. Η CHMP εξέτασε τις προτεινόμενες επιπρόσθετες αναθεωρήσεις της ΠΧΠ, οι οποίες περιορίζουν τον πληθυσμό με περαιτέρω συρρίκνωση της ένδειξης της ΠΑΑ και με την αναθεώρηση της διατύπωσης της αντένδειξης σε περίπτωση σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας, για τη βελτίωση της εφαρμογής των κανόνων συνταγογράφησης σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας. Η CHMP εξέτασε επίσης την πρόταση του ΚΑΚ για μείωση του μεγέθους συσκευασίας, ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι συνέπειες από μια εκ προθέσεως λήψη υπερδοσολογίας. Η CHMP σημείωσε ότι ο ΚΑΚ δεν πρότεινε την απόσυρση της φαρμακοτεχνικής μορφής των δισκίων των 300 mg. Η CHMP θεώρησε ότι η πρόταση για δημιουργία ιστοσελίδας αφιερωμένης στη βουφλομεδίλη δεν είναι πιθανό να αυξήσει σημαντικά την ευαισθητοποίηση των συνταγογράφων, καθώς τα προηγούμενα επικοινωνιακά εργαλεία που εφαρμόστηκαν ήδη στη Γαλλία φάνηκαν ανεπαρκή όσον αφορά τη συμμόρφωση με τις ενδείξεις και την παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας. Σχετικά με τις προτεινόμενες περαιτέρω δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνωσης, η CHMP εξέφρασε τη γνώμη ότι η ανίχνευση ενδείξεων δεν αποτελεί πλέον προτεραιότητα, δεδομένου ότι οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη βουφλομεδίλη είναι πλέον αναγνωρισμένοι και επιβεβαιωμένοι. Έχοντας αξιολογήσει το σύνολο των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου που προτάθηκαν από τον ΚΑΚ, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεδομένου του υψηλού κινδύνου που παρουσιάζει η βουφλομεδίλη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε ηλικιωμένους ασθενείς, δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστούν μέτρα για τη μείωση των κινδύνων που σχετίζονται με τη βουφλομεδίλη σε αποδεκτό επίπεδο.

#### **Γενική περίληψη για την ασφάλεια και τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Σχετικά με την ασφάλεια, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χρήση βουφλομεδίλης σχετίζεται με έναν αριθμό σοβαρών καρδιολογικών (κυρίως ταχυκαρδία, υπόταση, διαταραχές του κοιλιακού ρυθμού και καρδιακή ανακοπή) και νευρολογικών (κυρίως σπασμοί, μυοκλονία και καταστάσεις μεγάλης επιληψίας) ανεπιθύμητων συμβάντων, τα οποία εκδηλώνονται υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, οι οποίοι είναι ο κύριος πληθυσμός ασθενών που σχετίζεται με την εγκεκριμένη ένδειξη. Αυτοί οι κίνδυνοι επιτείνονται από το γεγονός ότι αφενός η

βουφλομεδίλη είναι μια ουσία με στενό θεραπευτικό δείκτη και αφετέρου ότι η θεραπεία με βουφλομεδίλη απαιτεί προσαρμογή της δόσης ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία. Εάν η προσαρμογή της δόσης δεν γίνει σωστά, το φάρμακο παρουσιάζει σοβαρούς και απειλητικούς για τη ζωή κινδύνους τοξικότητας. Το γεγονός αυτό προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία καθώς οι ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο παρουσιάζουν εγγενή τάση μειωμένης νεφρικής λειτουργίας λόγω της φύσης της πάθησής τους.

Σχετικά με τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, η CHMP εξέτασε τις προτάσεις του ΚΑΚ αλλά θεώρησε ότι είναι μάλλον απίθανο να αποδειχθούν επαρκείς για να αποτρέψουν την εμφάνιση σοβαρών καρδιακών και νευρολογικών ανεπιθύμητων συμβάντων υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης ή να μειώσουν τους αναγνωρισμένους κινδύνους των τυχαίων υπερδοσολογιών και της έλλιπούς παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας που σχετίζονται με τη χρήση της βουφλομεδίλης σε ένα αποδεκτό επίπεδο. Η CHMP επεσήμανε ότι σύμφωνα με τη γαλλική εμπειρία (συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων της μελέτης Thalès και της δημοσίευσης *Bruhat και συν.*), εξακολουθούν να υφίστανται περιπτώσεις μη συμμόρφωσης με τη συστηνόμενη δόση, μη προσαρμογής της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και έλλειψης παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας, με αποτέλεσμα την εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων, γεγονός που είναι μη αποδεκτό για ένα προϊόν του οποίου το μόνο όφελος είναι ένα περιορισμένο επίπεδο αποτελεσματικότητας στην ένδειξη της περιφερικής αγγειακής νόσου των κάτω άκρων. Καθώς το προτεινόμενο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας δυνάμει του άρθρου 107 είναι ισοδύναμο με το γαλλικό σχέδιο διαχείρισης κινδύνου που εφαρμόστηκε το 2006, η CHMP έκρινε ότι είναι δυνατόν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των προτεινόμενων σχεδίων διαχείρισης κινδύνου, παρά τη μη εφαρμογή τους σε όλα τα κράτη μέλη.

Έχοντας αξιολογήσει τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που προτάθηκαν από τον ΚΑΚ, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεδομένου του υψηλού κινδύνου που παρουσιάζει η βουφλομεδίλη, ιδιαιτέρως σε ασθενείς με προχωρημένη αγγειακή νόσο και/ή διαβήτη και μεταβολικό σύνδρομο, καθώς και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε ηλικιωμένους ασθενείς, δεν κατέστη δυνατό να προσδιοριστούν επαρκή μέτρα για τη μείωση των κινδύνων που σχετίζονται με τη βουφλομεδίλη σε ένα αποδεκτό επίπεδο.

### **Συζήτηση για την αποτελεσματικότητα**

Η CHMP εξέτασε τα στοιχεία αποτελεσματικότητας που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ, συμπεριλαμβανομένης της σχετικά πρόσφατης, μεγάλης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης LIMB (Limbs International Medicinal Buflomedil). Σχετικά με τη μελέτη LIMB, τα αποτελέσματα κατέδειξαν μια τάση μείωσης των συμπτωμάτων (συμπτωματική επιδείνωση της ΠΑΑ, ακρωτηριασμοί) παρόλο που υπήρχε αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (ΕΜ, εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατοι καρδιαγγειακής αιτιολογίας). Ωστόσο, η CHMP παρατήρησε ότι η ανάλυση δεν κατέδειξε στατιστική σημαντικότητα και ότι, ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα δεν επέτρεψαν να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα σχετικά με την στατιστικά σημαντική μείωση του συνδυασμένου τελικού καταληκτικού σημείου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Συνολικά, η CHMP θεώρησε ότι τα κλινικά στοιχεία που υποβλήθηκαν προς υποστήριξη της αποτελεσματικότητας της βουφλομεδίλης είναι περιορισμένα. Συνεπώς, ενώ η αποτελεσματικότητα παραμένει σε μεγάλο βαθμό αμετάβλητη από τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας, η CHMP εξέφρασε την άποψη ότι τα διαθέσιμα στοιχεία δεν είναι υποστηρικτικά μιας σημαντικής κλινικής αποτελεσματικότητας της βουφλομεδίλης όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάματα και την διανυθείσα απόσταση.

### **Γενική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου**

Σχετικά με την ασφάλεια, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χρήση βουφλομεδίλης σχετίζεται με έναν αριθμό σοβαρών καρδιολογικών (κυρίως ταχυκαρδία, υπόταση, διαταραχές του κοιλιακού ρυθμού και καρδιακή ανακοπή) και νευρολογικών (κυρίως σπασμοί, μυοκλονία και καταστάσεις μεγάλης επιληψίας) ανεπιθύμητων συμβάντων, τα οποία εκδηλώνονται υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, οι οποίοι είναι ο κύριος πληθυσμός ασθενών που σχετίζεται με την εγκεκριμένη ένδειξη. Οι κίνδυνοι αυτοί επιτείνονται από το γεγονός ότι αφενός η βουφλομεδίλη είναι μια ουσία με στενό θεραπευτικό δείκτη και αφετέρου ότι η θεραπεία με βουφλομεδίλη απαιτεί προσαρμογή της δόσης ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία. Εάν η προσαρμογή της δόσης δεν γίνει σωστά, το φάρμακο παρουσιάζει σοβαρούς και απειλητικούς για τη ζωή κινδύνους τοξικότητας. Το γεγονός αυτό προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία καθώς οι ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο παρουσιάζουν εγγενή τάση μειωμένης νεφρικής λειτουργίας λόγω της φύσης της πάθησής τους. Επανεκφράστηκαν επίσης οι ανησυχίες σχετικά με την ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς που χρειάζονται τακτική και συχνή παρακολούθηση.

Η CHMP αξιολόγησε την επίδραση των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου που είχαν εφαρμοστεί προηγουμένως στη Γαλλία και συνίστανται κυρίως σε αναθεωρήσεις της ΠΧΠ και επικοινωνία, και έλαβε υπόψη την πρόταση επέκτασης αυτών των μέτρων στα άλλα κράτη μέλη. Ωστόσο, η CHMP θεώρησε ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που προτάθηκαν από τον ΚΑΚ είναι μάλλον απίθανο να μειώσουν τα σοβαρά καρδιακά και νευρολογικά ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με τη χρήση της βουφλομεδίλης σε κλινικά αποδεκτό επίπεδο.

Επιπροσθέτως, η CHMP επεσήμανε τα στοιχεία σχετικά με την περιορισμένη κλινική αποτελεσματικότητα της βουφλομεδίλης, όπως καταδείχθηκαν σε πρόσφατες κλινικές δοκιμές.

Συμπερασματικά, λαμβάνοντας υπόψη τα σοβαρά καρδιακά και νευρολογικά ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με τη χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βουφλομεδίλη υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης, τα στοιχεία σχετικά με την περιορισμένη κλινική αποτελεσματικότητα, η οποία είναι ανεπαρκής για να αντισταθμίσει τους κινδύνους που σχετίζονται με τη χρήση της βουφλομεδίλης, καθώς και τις ανησυχίες που εκφράστηκαν σχετικά με την αποτελεσματικότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, η CHMP έκρινε ότι η ισορροπία κινδύνου-οφέλους των φαρμακευτικών σκευασμάτων που περιέχουν βουφλομεδίλη δεν είναι θετική υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης.

### **Λόγοι για την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας**

Εκτιμώντας ότι

- Η επιτροπή έκρινε ότι ένας αριθμός σοβαρών καρδιακών και νευρολογικών ανεπιθύμητων συμβάντων έχει αναφερθεί με τη χρήση της βουφλομεδίλης υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης, ιδιαίτέρως στους ηλικιωμένους ασθενείς.
- Η επιτροπή έκρινε ότι σε αυτό το πλαίσιο ο στενός θεραπευτικός δείκτης της βουφλομεδίλης αποτελεί βασικό λόγο ανησυχίας, καθώς οι ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο που λαμβάνουν αγωγή με βουφλομεδίλη παρουσιάζουν εγγενή τάση μειωμένης νεφρικής λειτουργίας λόγω της φύσης της πάθησής τους.
- Η επιτροπή προέβαλε ανησυχίες σχετικά την ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο, η οποία απαιτεί τακτική και συχνή παρακολούθηση.
- Η επιτροπή, βασιζόμενη στην αξιολόγηση της επίδρασης των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου που έχουν ήδη εφαρμοστεί σε μερικά κράτη μέλη και στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, έκρινε ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που προτάθηκαν από τον ΚΑΚ δεν θα ήταν σε θέση να μειώσουν επαρκώς τους κινδύνους των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων σε ένα κλινικά αποδεκτό επίπεδο.
- Η επιτροπή έκρινε ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βουφλομεδίλη κατέδειξαν περιορισμένη μόνο αποτελεσματικότητα στη συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας περιφερικής αγγειακής νόσου.
- Ως εκ τούτου, η επιτροπή, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα, απεφάνθη ότι οι κίνδυνοι σοβαρών καρδιακών και νευρολογικών ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βουφλομεδίλη στη συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας περιφερικής αγγειακής νόσου, υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης είναι μεγαλύτεροι από το περιορισμένο όφελος.
- Ως εκ τούτου, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση κινδύνου-οφέλους των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βουφλομεδίλη δεν είναι θετική υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης.

Συνεπώς, η CHMP εισηγήθηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βουφλομεδίλη και που αναφέρονται στο παράρτημα Ι της γνώμης σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη της ΕΕ. Η παρούσα γνώμη αντικαθιστά τη γνώμη σχετικά με τα προσωρινά μέτρα που εκδόθηκε στις 4 Ιουλίου 2011.

Για την άρση της αναστολής, οι ΚΑΚ πρέπει να υποβάλει πειστικά στοιχεία για τον προσδιορισμό πληθυσμού για τον οποίο τα οφέλη της βουφλομεδίλης υπερτερούν των διαπιστωθέντων κινδύνων της (βλ. παράρτημα ΙΙΙ).