

Anexa II

**Concluzii științifice și motive pentru suspendarea comercializării și
utilizării produselor, prezentate de EMA**

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice a produselor medicamentoase care conțin buflomedil (consultați Anexa I)

Buflomedilul este un agent α_1 -, α_2 -adrenolitic cu proprietăți vasoactive și hemoreologice, care mărește fluxul sangvin la nivel microcirculator, precum și oxigenarea țesuturilor. Medicamentele care conțin buflomedil sunt autorizate și comercializate în 12 țări ale UE prin intermediul procedurilor naționale și au fost autorizate pentru prima dată în Franța în 1974. Buflomedilul este în prezent aprobat în Franța pentru tratamentul „simptomelor bolii arteriale ocluzive periferice simptomatice (BAOP Stadiul II)”. Doza zilnică maximă admisă este de 600 mg la pacienții cu funcție renală normală și de 300 mg la pacienții cu disfuncții renale. Se consideră că folosirea buflomedilului în conformitate cu aceste condiții se desfășoară în condiții normale de utilizare.

Franța a desfășurat în prealabil două investigații de farmacovigilență și toxicovigilență în urma raportării de reacții adverse grave (RAG) cardiace și neurologice, asociate cu utilizarea buflomedilului. În cadrul acestor investigații, reacțiile adverse grave raportate la nivelul sistemului nervos au constat, în principal, în convulsii, mioclonie și status epilepticus, iar reacțiile adverse grave cardiace au constat, în principal, în tahicardie, hipotensiune arterială, tulburări de ritm ventricular și stop cardiac. În urma acestor investigații, Franța a luat o serie de măsuri de reglementare la nivel național pentru a minimiza riscul de reacții adverse asociate cu buflomedilul. În decembrie 2010, în Franța s-a desfășurat o evaluare suplimentară a raportului risc-beneficiu al buflomedilului, în urma căreia autoritatea națională competentă din Franța a suspendat toate autorizațiile franceze de punere pe piață pentru produsele care conțin buflomedil. Drept rezultat, a fost inițiată automat o procedură în temeiul articolului 107 din Directiva 2001/83/CE, modificată. Procedura a fost inițiată în cadrul reuniunii CHMP din februarie 2011.

Discuție privind siguranța

CHMP a luat în considerare o analiză efectuată de Eudravigilance din Franța a datelor obținute în urma rapoartelor spontane asociate tratamentului cu buflomedil, pentru a identifica cazurile în care au apărut reacții cardiace și neurologice în urma administrării dozelor terapeutice normale (adică maximum 600 mg zilnic pentru formula comprimatului administrat pe cale orală). De asemenea, CHMP a luat în considerare o evaluare a bazei de date ce conține rapoartele de siguranță individuale de caz (RSIC), desfășurată de către deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) pentru a identifica cazuri de reacții adverse cardiologice sau neurologice în condiții normale de utilizare, adică acele cazuri în care doza nu a depășit doza zilnică maximă de 600 mg, în cazuri cu supradoze accidentale sau în cazuri de pacienți cu deficiență renală cunoscută și care necesită ajustarea dozei. CHMP a examinat, de asemenea, o evaluare a tuturor datelor disponibile privind siguranța în cazurile individuale referitoare la buflomedil, realizată de DAPP pe baza datelor de siguranță post-comercializare extrase din baza globală de date de siguranță a Abbott Laboratories și din baza de date de siguranță a Amidpharm, din literatura medicală de specialitate publicată (în întreaga lume) și din mai multe alte surse, inclusiv Centrele de Control de Toxicologie/Otrăvire și autoritățile de reglementare.

Reacții adverse cardiovasculare și neurologice grave în condiții normale de utilizare

Analiza realizată de Eudravigilance a identificat 74 de cazuri de reacții adverse asociate cu buflomedilul, cu un număr total de 35 de cazuri de reacții adverse cardiace și 39 de cazuri de reacții adverse neurologice. Dintre aceste cazuri, au fost identificate în total 12 cazuri în care pacienții au fost tratați cu doze până la doza terapeutică maximă (adică până la 600 mg pe zi) de buflomedil. Au existat 6 cazuri de reacții adverse grave cardiovasculare și 6 cazuri de reacții adverse grave neurologice. Deși cele 12 cazuri au fost complicate de afecțiuni clinice subiacente și de alte medicamente administrate concomitent, CHMP a considerat că acestea confirmă riscul unor reacții adverse grave asociate cu folosirea buflomedilului în condiții normale de utilizare.

Evaluarea efectuată de DAPP a bazei de date RSIC a identificat 33 de cazuri ce implică utilizarea dozei zilnice maxime de 600 mg. Dintre acestea, au fost extrase în total 21 de cazuri de reacții adverse neurologice. Un pacient a suferit convulsii după ce a luat două tablete de 300 mg în același timp în loc de două tablete de două ori pe zi. CHMP a emis părerea conform căreia aceste date au arătat riscurile asociate cu buflomedilul, ținând seamă de marja terapeutică mică a acestuia. În plus, au fost extrase 32 de reacții adverse cardiologice; cele mai frecvente reacții au fost tahicardie, hipertensiune arterială, bufeuri congestive și hipotensiune arterială.

Reacții adverse cardiovasculare și neurologice grave la pacienții vârstnici și la pacienții cu deficiență renală

Evaluarea efectuată de DAPP a bazei de date RSIC a identificat 5 cazuri de dozaje cunoscute care au fost administrate pacienților vârstnici ce necesitau o ajustare a dozajului. Reacțiile adverse (RAD) raportate au fost legate în principal de reacții adverse neurologice și cardiovasculare. În afară de aceste 5 cazuri, au fost identificate alte două cazuri legate de deficiență renală, unde dozajul nu a fost cunoscut. În plus, evaluarea tuturor datelor disponibile ale cazurilor individuale privind siguranța buflomedilului a identificat 28 de cazuri de supradoză la pacienții vârstnici (peste 65 de ani). În 70% din cazuri, doza de buflomedil administrată pacienților era nepotrivită din cauza insuficienței renale subiacente. De asemenea, CHMP a luat notă de cele două investigații franceze de farmacovigilență, care s-au referit la perioadele cuprinse între 1998 și 2004 și între 2006 și 2009. Acestea au raportat 188 și respectiv 26 de pacienți care au suferit reacții adverse (RA). Vârsta medie a fost de 70,2 și respectiv 71,6 ani.

Siguranța formulelor injectabile de buflomedil

De asemenea, CHMP a desfășurat o evaluare separată a siguranței formulelor parenterale ale buflomedilului, care sunt utilizate în spitale pentru tratarea ischemiei cronice severe a membrilor inferioare. CHMP a luat notă de faptul că, din cele 24 de cazuri raportate (aproximativ 5% din toate reacțiile adverse la medicamente care au fost înregistrate în baza de date DAPP), majoritatea (13 din 24) au fost cazuri de supradozare accidentală. Chiar dacă recunoaște natura iatrogenă a cazurilor reportate, CHMP a considerat că aceste cazuri furnizează dovezi ce susțin riscurile cardiovasculare și neurologice ale buflomedilului, întrucât reacțiile adverse au fost observate la pacienții cărora li s-a administrat un dozaj dublu față de doza zilnică, ceea ce sugerează că riscurile sunt asociate cu supradoze de magnitudini relativ mici. În funcție de indicația aprobată, formula injectabilă a buflomedilului este utilizată pentru a iniția terapia BAOP, pentru ca ulterior să se treacă la terapia pe cale orală. Prin urmare, când se evaluează raportul risc/beneficiu al buflomedilului în condiții normale de utilizare, CHMP a admis o trecere la formulele pe cale orală și, deci, a considerat că raportul risc/beneficiu al buflomedilului injectabil trebuie să fie luat în considerare în cadrul discuțiilor generale privind raportul risc/beneficiu al buflomedilului.

Concluzii generale privind siguranța

În rezumat, CHMP a concluzionat că utilizarea buflomedilului este asociată cu o serie de reacții adverse grave cardiace (în principal tahicardie, hipotensiune arterială, tulburări de ritm ventricular și stop cardiac) și neurologice (în principal convulsii, mioclonie și status epilepticus), care apar în condiții normale de utilizare, mai ales la pacienții în vârstă, care constituie în mod predominant populația de pacienți cu relevanță pentru indicația aprobată. Aceste riscuri sunt sporite de faptul că buflomedilul este o substanță cu indice terapeutic mic și că tratamentul cu buflomedil necesită adaptarea dozei pentru ca aceasta să fie ajustată funcției renale. Dacă adaptarea dozei nu este efectuată corect, acest lucru duce la o toxicitate gravă și potențial fatală. Acest aspect prezintă un interes deosebit, întrucât pacienții cu boală vasculară periferică prezintă inerent probabilitatea de a avea o funcție renală diminuată din cauza naturii afecțiunii lor.

Măsuri de minimizare a riscului

În urma unei evaluări europene RPAS și a unei evaluări complete riscuri/beneficii efectuată de DAPP în ianuarie 2010, DAPP a propus o serie de măsuri care se referă la problemele identificate. Au fost suprimate diverse indicații înregistrate anterior în statele membre UE și indicația a fost restrânsă la *Tratamentul simptomatic al bolii vasculare periferice cronice (stadiul 2) (claudicație intermitentă)*, realizându-se o aliniere cu rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) din Franța. , A fost introdusă, de asemenea, necesitatea de a se lua în considerare funcția renală. CHMP a recunoscut că, în unele țări, există încă diferențe de implementare a armonizării europene privind RCP, dar a observat, de asemenea, că planul de management al riscului (PMR) propus de Amdipharm în mai 2010 a fost, în cea mai mare parte, echivalent cu celelalte PMR deja implementate în Franța. De asemenea, CHMP a luat notă de faptul că datele de farmacovigilență și toxicovigilență nu au arătat nicio îmbunătățire a profilului de siguranță al buflomedilului, în pofida implementării PMR în Franța în 2006; în schimb, s-a observat dublare a utilizării greșite, în comparație cu perioada anterioară. CHMP a concluzionat că, având în vedere asemănările dintre metodologiile de management relațional (MMR) propuse și cele implementate în Franța, se poate trage o concluzie privind eficacitatea metodologiilor propuse (MMR), în pofida lipsei implementării acestora în toate statele membre, și că aceste măsuri sunt nepotrivite când este vorba despre prevenirea apariției reacțiilor adverse grave la buflomedil.

De asemenea, CHMP a luat notă de rezultatele studiului observațional Thalès privind utilizarea medicamentelor, care a cuprins 300 000 de pacienți și a fost desfășurat pentru a evalua impactul metodologiilor MMR implementate în Franța asupra modelelor de prescripție. Studiul a comparat perioada de referință de 6 luni de dinainte de evaluarea din 2006 din Franța, cu două perioade de evaluare de 6 luni ulterioare implementării metodologiilor MMR ce au rezultat din aceasta, și ulterioare circulației comunicărilor directe către profesioniștii din domeniul sănătății (CDPS). Studiul a arătat că aproximativ 30% din pacienții cu insuficiență renală încă primesc o doză excesivă, deși s-a observat că acest procent a scăzut de la 75%, cât era înainte de CDPS. CHMP a emis părerea conform căreia, în pofida acestei reduceri, procentul de pacienți supuși riscului a rămas inacceptabil de mare. În plus, CHMP a observat cu îngrijorare că s-a efectuat o evaluare inițială a funcției renale numai la 20% din pacienți și că măsurătorile clearance-ului creatininei au fost efectuate numai la 17% din pacienți, în pofida recomandărilor RCP. CHMP a concluzionat că impactul măsurilor implementate a fost foarte slab și că impactul așteptat al măsurilor propuse a fost insuficient pentru a rezolva în mod adecvat riscurile identificate și observate referitoare la buflomedil.

În urma unei explicații verbale susținută în iulie 2011, i s-a cerut DAPP să propună măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor și acesta a fost întrebat dacă poate fi identificată o populație restrânsă. CHMP a luat notă de revizuirile adiționale propuse pentru RCP, care delimitează populația printr-o restrângere suplimentară a indicației pentru BAOP, și revizuirea formulării contraindicației în deficiența renală severă, pentru a îmbunătăți conformitatea în prescrierea medicamentului în cazul insuficienței renale. De asemenea, CHMP a luat notă de propunerea DAPP de a reduce dimensiunea ambalajului, pentru a minimiza consecințele unui supradozaj intenționat. CHMP a observat că DAPP nu a propus retragerea tabletelor din formula de 300 mg. CHMP a considerat că propunerea de a construi o pagină internet dedicată buflomedilului nu are șanse de a îmbunătăți în mod semnificativ vigilența medicilor prescriptori, întrucât instrumentele de comunicare anterioare, care au fost deja implementate în Franța, nu au fost suficiente pentru a îmbunătăți conformitatea privind indicațiile și monitorizarea renală. În ceea ce privește activitățile de farmacovigilență suplimentare propuse, CHMP a emis opinia conform căreia detectarea semnalelor nu mai este o prioritate, considerând că riscurile asociate cu buflomedilul sunt de acum identificate și confirmate. După ce a evaluat în totalitate măsurile de minimizare a riscurilor propuse de DAPP, CHMP a concluzionat că, dat fiind riscul ridicat al buflomedilului, mai ales la pacienții cu funcție renală deficientă și la pacienții în vârstă, nu s-au putut identifica măsuri pentru a reduce riscurile asociate cu buflomedilul la un nivel acceptabil.

Rezumat general privind siguranța și măsurile de minimizare a riscului

În ceea ce privește siguranța, CHMP a concluzionat că utilizarea buflomedilului este asociată cu o serie de reacții adverse grave cardiace (în principal, tahicardie, hipotensiune arterială, tulburări de ritm ventricular și stop cardiac) și neurologice (în principal, convulsii, mioclonie și status epilepticus), care apar în condiții normale de utilizare, mai ales la pacienții în vârstă, care constituie în mod predominant populația de pacienți cu relevanță pentru indicația aprobată. Aceste riscuri sunt sporite de faptul că buflomedilul este o substanță cu indice terapeutic mic și că tratamentul cu buflomedil necesită adaptarea dozei pentru ca aceasta să fie ajustată funcției renale. Dacă adaptarea dozei nu este efectuată corect, acest lucru duce la o toxicitate gravă și potențial fatală. Aceasta constituie o preocupare specială, întrucât pacienții cu boală vasculară periferică prezintă inerent probabilitatea de a avea o funcție renală diminuată din cauza naturii afecțiunii lor.

În ceea ce privește măsurile de minimizare a riscului, CHMP a luat notă de propunerile DAPP, dar a considerat că probabil acestea nu sunt suficiente pentru a preveni apariția reacțiilor adverse grave cardiace și neurologice în condiții normale de utilizare și nici pentru a reduce la un nivel acceptabil riscurile bine identificate de supradozare accidentală și de neconformitate față de monitorizarea funcției renale asociată cu utilizarea buflomedilului. CHMP a observat că, potrivit experienței franceze (inclusiv rezultatele studiului Thalès și lucrarea științifică publicată de Bruhat et al.), continuă să existe cazuri de neconformitate cu doza recomandată, neajustarea dozei la pacienții cu deficiență renală și lipsa monitorizării funcției renale, iar acest lucru duce la cazuri de reacții adverse grave, ceea ce este inacceptabil pentru un produs al cărui unic beneficiu este un nivel limitat al eficacității pentru indicația bolii vasculare periferice a membrelor inferioare. Deoarece planul de management al riscului (PMR), propus în cadrul acestei proceduri în baza Articolului 107, este echivalent cu PMR din Franța, implementat în 2006, CHMP fost de părere că este posibil să se tragă concluzii privind eficacitatea metodologiilor de management relațional (MMR) propuse, în pofida lipsei de implementare în toate statele membre.

După ce a evaluat măsurile de minimizare a riscurilor propuse de DAPP, CHMP a concluzionat că, dat fiind riscul ridicat al buflomedilului, mai ales la pacienții cu boală vasculară avansată și/sau diabet și sindrom metabolic, la cei cu funcție renală deficitară și la pacienții în vârstă, nu s-au putut

identifica măsuri adecvate sau suficiente pentru a reduce riscurile asociate cu buflomedilul la un nivel acceptabil.

Discuție privind eficacitatea

CHMP a luat notă de datele privind eficacitatea prezentate de către DAPP, inclusiv studiul extins, relativ recent, controlat placebo LIMB (Limbs International Medicinal Buflomedil. În ceea ce privește studiul LIMB, rezultatele au indicat o tendință de diminuare a simptomelor (deteriorări simptomatice ale BAOP, amputații), deși s-a înregistrat o creștere a evenimentelor cardiovasculare (infarct miocardic, accident vascular cerebral, decese de cauză cardiovasculară). Totuși, CHMP a observat că analiza nu a demonstrat o semnificație statistică și că, prin urmare, rezultatele nu permit o concluzie asupra unei reduceri semnificative din punct de vedere statistic a criteriului principal de evaluare combinat în comparație cu placebo. În general, CHMP a considerat că datele clinice prezentate în sprijinul eficacității buflomedilului sunt limitate. În consecință, deși eficacitatea rămâne în mare parte neschimbată de la acordarea autorizației de punere pe piață (APP) inițiale, CHMP a fost de părere că dovezile disponibile nu sprijină eficacitatea clinică semnificativă a buflomedilului în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare și distanța de mers pe jos.

Evaluare generală a raportului risc/beneficiu

În ceea ce privește siguranța, CHMP a concluzionat că utilizarea buflomedilului este asociată cu o serie de reacții adverse grave cardiace (în principal tahicardie, hipotensiune arterială, tulburări de ritm ventricular și stop cardiac) și neurologice (în principal convulsii, mioclonie și status epilepticus), care apar în condiții normale de utilizare, mai ales la pacienții în vârstă, care constituie în mod predominant populația de pacienți cu relevanță pentru indicația aprobată. Aceste riscuri sunt sporite de faptul că buflomedilul este o substanță cu indice terapeutic mic și că tratamentul cu buflomedil necesită adaptarea dozei pentru ca aceasta să fie ajustată funcției renale. Dacă adaptarea dozei nu este efectuată corect, acest lucru duce la o toxicitate gravă și potențial fatală. Aceasta constituie o preocupare specială, întrucât pacienții cu boală vasculară periferică prezintă potențialul inerent de a avea de o funcție renală scăzută din cauza naturii afecțiunii. De asemenea, au fost reiterate motivele de îngrijorare legate de deteriorarea rapidă a funcției renale la acești pacienți, care necesită o monitorizare regulată și frecventă.

CHMP a evaluat impactul măsurilor de minimizare a riscului implementate anterior în Franța, care au constatat mai ales în revizuirile ale RCP și comunicări, și a luat notă de propunerea de extindere a acestor măsuri la celelalte state membre. Totuși, CHMP a considerat că măsurile de minimizare a riscurilor propuse de către DAPP nu sunt probabil în măsură să reducă reacțiile adverse cardiace și neurologice grave asociate cu utilizarea buflomedilului la un nivel clinic acceptabil.

În plus, CHMP a luat notă de dovezile eficacității clinice limitate a buflomedilului, după cum s-a demonstrat în studiile clinice recente.

În concluzie, având în vedere reacțiile adverse cardiace și neurologice grave asociate cu utilizarea medicamentelor care conțin buflomedil în condiții normale de utilizare, dovezile eficacității clinice limitate, care este insuficientă pentru a compensa riscurile asociate cu utilizarea buflomedilului, precum și motivele de îngrijorare stabilite în ceea ce privește eficacitatea măsurilor de minimizare a riscurilor, CHMP a considerat că raportul risc/beneficiu al medicamentelor care conțin buflomedil nu este pozitiv în condiții normale de utilizare.

Motive pentru suspendarea autorizațiilor de punere pe piață

Întrucât

- Comitetul a considerat că au fost raportate o serie de reacții adverse cardiace și neurologice grave legate de folosirea buflomedilului în condiții normale de utilizare, mai ales la pacienții în vârstă.
- Comitetul a considerat că, în acest context, indicele terapeutic mic al buflomedilului este un motiv de îngrijorare major, întrucât pacienții cu boală vasculară periferică tratați cu buflomedil prezintă inerent probabilitatea de a avea o funcție renală diminuată, din cauza naturii afecțiunii lor.
- Comitetul a ridicat motive de îngrijorare privind deteriorarea rapidă a funcției renale la pacienții cu boală vasculară periferică, care necesită o monitorizare regulată și frecventă.

- Comitetul a considerat, pe baza evaluării impactului măsurilor de minimizare a riscului deja implementate în unele state membre și prezentate în literatura publicată, că măsurile de minimizare a riscului propuse de către deținătorul autorizației de punere pe piață nu ar fi capabile să reducă în mod adecvat riscurile apariției reacțiilor adverse grave la un nivel clinic acceptabil.
- Comitetul a considerat că medicamentele care conțin buflo-medil au dovedit doar o eficacitate clinică limitată în tratamentul simptomatic al bolii vasculare periferice cronice.
- Având în vedere datele disponibile, Comitetul a concluzionat că riscurile de reacții adverse cardiace și neurologice grave asociate cu utilizarea medicamentelor care conțin buflo-medil în tratamentul simptomatic al bolii vasculare periferice cronice, în condiții normale de utilizare, sunt mai mari decât beneficiile limitate.
- Prin urmare, Comitetul a considerat că raportul risc/beneficiu al medicamentelor care conțin buflo-medil nu este pozitiv în condiții normale de utilizare.

Prin urmare, CHMP a recomandat Comisiei Europene suspendarea autorizației de punere pe piață a medicamentelor care conțin buflo-medil, enumerate în Anexa I a avizului, în toate statele membre ale UE în cauză. Acest aviz înlocuiește avizul privind măsurile temporare, adoptat la data de 4 iulie 2011.

Pentru ridicarea suspendării, deținătorii autorizației de punere pe piață trebuie să furnizeze date convingătoare pentru a identifica o populație pentru care beneficiile buflo-medilului sunt în mod clar mai mari decât riscurile identificate (vezi Anexa III).