

## **Príloha II**

**Vedecké závery a odôvodnenie pozastavenia uvádzania na trh  
a používania liekov, predložené agentúrou EMA**

## Vedecké závery

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich buflomedil (pozri prílohu I)

Buflomedil je  $\alpha_1$ - a  $\alpha_2$ -adrenolytický liek s vazoaktívnymi a hemoreologickými vlastnosťami, ktorý zlepšuje prietok krvi v mikrocirkulácii a tiež okysličovanie tkanív. Lieky obsahujúce buflomedil sú povolené a uvádzané na trh v 12 krajinách EÚ na základe vnútroštátnych postupov a prvý raz boli povolené v roku 1974 vo Francúzsku. Buflomedil je v súčasnosti povolený vo Francúzsku pre liečbu „príznakov symptomatického okluzívneho ochorenia periférnych tepien (PAOD v štádiu II)“. Schválená maximálna denná dávka u pacientov s normálnou funkciou obličiek je 600 mg a 300 mg u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Užívanie buflomedilu za týchto podmienok sa považuje za užívanie za normálnych podmienok použitia.

Na základe správ o závažných kardiologických a neurologických nežiaducich udalostiach spojených s užívaním buflomedilu sa vo Francúzsku predtým uskutočnili dve vyšetrenia v rámci dohľadu nad liekmi a dohľadu nad toxickými látkami. K hláseným závažným nežiaducim udalostiam týkajúcim sa nervového systému v týchto výskumoch patrili hlavne kŕče, myoklónia a epileptické záchvaty, zatiaľ čo ku kardiologickým závažným nežiaducim udalostiam patrili hlavne tachykardia, hypotenzia, poruchy ventrikulárneho rytmu a zástava srdca. Na základe týchto prešetrení Francúzsko prijalo viaceré vnútroštátne regulačné opatrenia na minimalizáciu rizika nežiaducich udalostí spojených s buflomedilom. V decembri 2010 sa vo Francúzsku uskutočnilo ďalšie hodnotenie prínosu a rizika buflomedilu, na základe ktorého príslušný vnútroštátny orgán vo Francúzsku pozastavil všetky francúzske povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce buflomedil. Na základe toho sa automaticky začalo konanie podľa článku 107 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení. Konanie sa začalo na zasadnutí výboru CHMP vo februári 2011.

### Diskusia o bezpečnosti

Výbor CHMP vzal na vedomie prieskum francúzskych údajov databázy EudraVigilance analyzujúci spontánne hlásenia spojené s liečbou buflomedilom na identifikáciu prípadov s výskytom kardiologických a neurologických reakcií pri normálnych terapeutických dávkach (t. j. maximálne 600 mg denne pre perorálnu tabletovú formu). Výbor CHMP posúdil tiež prieskum databázy správ o bezpečnosti v jednotlivých prípadoch (ICSR), ktorú uskutočnil držiteľ povolenia na uvedenie na trh s cieľom identifikovať prípady s kardiologickými a neurologickými nežiaducimi udalosťami za normálnych podmienok použitia, t. j. prípady, keď dávka neprekročila maximálnu dennú dávku 600 mg, prípady náhodného predávkovania alebo prípady vrátane pacientov so známou poruchou funkcie obličiek, keď je potrebné upraviť dávku. Výbor CHMP preskúmal aj prehľad všetkých dostupných údajov o bezpečnosti týkajúcich sa jednotlivých prípadov súvisiacich s buflomedilom, ktoré uskutočnil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, na základe údajov zo sledovania po uvedení na trh z globálnej databázy spoločnosti Abbott Laboratories a bezpečnostnej databázy spoločnosti Amdipharm, publikovanej odbornej literatúry (celosvetovej) a z viacerých ďalších zdrojov vrátane toxikologických centier/centier pre kontrolu jedovatých látok a regulačných orgánov.

#### *Závažné kardiovaskulárne a neurologické nežiaduce udalosti za normálnych podmienok použitia*

Pri prieskume databázy EudraVigilance bolo zistených 74 prípadov nežiaducich udalostí spojených s buflomedilom, pričom celkovo v 35 prípadoch boli zaznamenané kardiologické a v 39 prípadoch boli zaznamenané neurologické nežiaduce udalosti. Z týchto prípadov bolo celkovo identifikovaných 12 prípadov, keď pacienti boli liečení v rámci maximálneho terapeutického rozpätia (t. j. do 600 mg denne) buflomedilu. Zaznamenaných bolo 6 prípadov kardiovaskulárnych a 6 neurologických prípadov závažných nežiaducich udalostí. Aj keď 12 prípadov komplikoval základný klinický stav a ďalšie súčasné užívanie liekov, podľa výboru CHMP potvrdzovali riziko závažných nežiaducich udalostí spojených s užívaním buflomedilu za normálnych podmienok použitia.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh preskúmal databázu ICSR a zistil 33 prípadov zahŕňajúcich maximálnu dennú dávku 600 mg. Z nich celkovo v 21 prípadoch boli zaznamenané neurologické nežiaduce udalosti. Jeden pacient dostal kŕče po užití dvoch 300 mg tabliet naraz namiesto dvoch tabliet dvakrát denne. Výbor CHMP bol toho názoru, že tieto údaje preukazujú riziká spojené buflomedilom vzhľadom na jeho úzke terapeutické rozpätie. Okrem toho bolo zaznamenaných 32 prípadov kardiologických nežiaducich udalostí, pričom najčastejšie reakcie boli tachykardia, hypertenzia, návaly tepla a hypotenzia.

### *Závažné kardiovaskulárne a neurologické nežiaduce účinky u starších pacientov a pacientov s poruchou funkcie obličiek*

Pri prieskume databázy ICSR, ktorý uskutočnil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, bolo identifikovaných 5 prípadov so známym dávkovaním, ktoré sa vyskytli u starších pacientov, u ktorých bola potrebná úprava dávkovania. Hlásené nežiaduce účinky lieku sa spájali najmä so závažnými neurologickými a kardiovaskulárnymi nežiaducimi účinkami. Okrem týchto 5 prípadov boli identifikované ďalšie dva prípady súvisiace s poruchou funkcie obličiek s neznámou dávkou. Okrem toho pri prieskume všetkých dostupných údajov o bezpečnosti jednotlivých prípadov spojených buflomedilom bolo identifikovaných 28 prípadov predávkovania u starších pacientov (nad 65 rokov). V 70 % prípadov bola dávka buflomedilu, ktorú pacienti dostávali, nevhodná, z dôvodu základného zlyhania obličiek. Výbor CHMP vzal na vedomie aj dva francúzske výskumy v rámci dohľadu nad liekmi vzťahujúce sa na obdobie rokov 1998 až 2004 a 2006 až 2009. V prvom období sa zistilo 188 a v druhom 26 pacientov so zaznamenanými nežiaducimi udalosťami. Priemerný vek bol 70,2 resp. 71,6 roka.

### *Bezpečnosť injekčných foriem buflomedilu*

Výbor CHMP vykonal aj samostatné posúdenie bezpečnosti parenterálnych foriem buflomedilu, ktoré sa používajú v nemocničnom prostredí na liečbu ťažkej chronickej ischémie dolných končatín. Výbor CHMP vzal na vedomie, že z 24 hlásených prípadov (približne 5 % všetkých nežiaducich účinkov lieku zaznamenaných v databáze držiteľa povolenia na uvedenie na trh) väčšinou (13 z 24) išlo o prípady náhodného predávkovania. Aj keď sa uznáva iatrogénny charakter hlásených prípadov, výbor CHMP usúdil, že tieto prípady poskytujú podporné dôkazy o kardiovaskulárnych a neurologických rizikách buflomedilu, pretože nežiaduce udalosti boli zaznamenané u pacientov, ktorí užíli dvakrát dennú dávku, z čoho vyplýva, že riziká sa spájajú s predávkovaním pomerne malého rozsahu. Podľa schválenej indikácie injekčná forma buflomedilu sa používa na začiatok liečby PAOD, po čom nasleduje prechod na perorálnu liečbu. Na základe toho pri riešení prínosu a rizika buflomedilu za normálnych podmienok použitia výbor CHMP predpokladal prechod na perorálne formy, a preto usúdil, že v rámci celkovej diskusie o prínose a riziku buflomedilu je potrebné posúdiť prínos a riziko injekčného buflomedilu.

### *Celkové závery o bezpečnosti*

Možno zhrnúť, že výbor CHMP dospel k záveru, že užívanie buflomedilu je spojené s viacerými závažnými kardiológickými (najmä tachykardia, hypotenzia, poruchy ventrikulárneho rytmu a zástava srdca) a neurologickými (najmä kŕče, myoklónia a epileptické záchvaty) nežiaducich udalostí, ku ktorým dochádza za normálnych podmienok použitia, obzvlášť u starších pacientov, ktorí prevažne tvoria skupinu pacientov vhodnú na schválené indikácie. Tieto riziká komplikuje skutočnosť, že buflomedil je látka s úzkym terapeutickým indexom a že liečba buflomedilom vyžaduje úpravu dávkovania na základe funkcie obličiek. Ak dávka nie je správne upravená, vedie to k závažnej a život ohrozujúcej toxicite. Toto vyvoláva osobitné obavy, keďže u pacientov s periférnym vaskulárnym ochorením je v dôsledku charakteru ich ochorenia pravdepodobná znížená funkcia obličiek.

### **Opatrenia na minimalizáciu rizika**

Po posúdení európskej správy o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR) a úplnom posúdení prínosu a rizika, ktoré uskutočnil držiteľ povolenia na uvedenie na trh v januári 2010, držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol viaceré opatrenia na riešenie zistených problémov. Vypustené boli rôzne indikácie predtým registrované v celej EÚ a indikácia sa obmedzila na *symptomatickú liečbu chronických ochorení periférnych ciev (štádium 2) (intermitentná klaudikácia)*, čím sa uviedla do súladu s francúzskym SPC. Zahrnula sa aj potreba posúdiť funkciu obličiek. Výbor CHMP uznal, že zmeny na zavedenie európskej harmonizácie SPC stále v niektorých krajinách prebiehajú, poznamenal však, že plán riadenia rizík, ktorý navrhla spoločnosť Amdipharm v máji 2010 sa zväčša zhodoval s plánmi riadenia rizík už zavedenými vo Francúzsku. Výbor CHMP vzal tiež na vedomie údaje týkajúce sa dohľadu nad liekmi a dohľadu nad toxickými látkami, ktoré nevykazujú zlepšenie bezpečnostného profilu buflomedilu napriek zavedeniu plánu riadenia rizík vo Francúzsku v roku 2006, namiesto toho bol pozorovaný dvojnásobný nárast nesprávneho použitia v porovnaní s predchádzajúcim obdobím. CHMP dospel k záveru, že vzhľadom na podobnosti medzi navrhovanými opatreniami na minimalizáciu rizík a opatreniami zavedenými vo Francúzsku, možno dospieť k záveru o účinnosti navrhovaných opatrení na minimalizáciu rizík napriek nedostatočnému vykonávaniu vo všetkých členských štátoch a že tieto opatrenia nie sú dostatočné na zabránenie výskytu závažných nežiaducich udalostí s buflomedilom.

Výbor CHMP vzal tiež na vedomie výsledky Thalèsovej pozorovacej štúdie o používaní lieku zahŕňajúcej 300 000 pacientov a vykonanej na účely posúdenia vplyvu opatrení na minimalizáciu rizík zavedených vo Francúzsku na spôsoby preskripcie. V štúdiu sa porovnávalo referenčné 6-mesačné obdobie pred francúzskym hodnotením v roku 2006 s dvomi 6-mesačnými referenčnými obdobiami po zavedení výsledných opatrení na minimalizáciu rizika a distribúciu DHPC. Zo štúdie vyplynulo, že asi 30 % pacientov so zlyhaním obličiek stále dostáva nadmerné dávky, aj keď sa zaznamenalo zníženie zo 75 % pred DHPC. Výbor CHMP bol toho názoru, že aj napriek tomuto zníženiu percentuálny podiel ohrozených pacientov zostáva na neprijateľne vysokej úrovni. Okrem toho výbor CHMP zaznamenal s obavami, že počítačové posúdenie funkcie obličiek sa vykonalo len u 20 % pacientov a merania klírensu kreatinínu sa vykonali len u 17 % pacientov, a to aj napriek odporúčaniam SPC. Výbor CHMP dospel k záveru, že vplyv zavedených opatrení bol veľmi slabý a že očakávaný vplyv navrhovaných opatrení bol nedostatočný na primerané riešenie identifikovaných rizík pozorovaných v prípade buflomedilu.

Po ústnom vysvetlení v júli 2011 bol držiteľ povolenia na uvedenie na trh požiadaný, aby navrhol ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika a spýtal sa, či by sa dala určiť obmedzená skupina. Výbor CHMP vzal na vedomie navrhované dodatočné revízie SPC obmedzujúce populáciu ďalším zúžením indikácie PAOD a revidujúce znenie kontraindikácie v prípade ťažkej poruchy funkcie obličiek s cieľom zlepšiť dodržiavanie pri preskripcii v prípade renálnej insuficiencie. Výbor CHMP vzal na vedomie aj návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh na zníženie veľkosti balenia, aby sa minimalizovali následky úmyselného predávkovania. Výbor CHMP takisto vzal na vedomie, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh nenavrhol stiahnuť 300 mg tablety. Výbor CHMP bol názoru, že návrh na zriadenie webovej stránky vyhradenej pre buflomedil pravdepodobne výrazne nezlepší informovanosť predpisujúcich, keďže predchádzajúce komunikačné nástroje už zavedené vo Francúzsku boli nedostatočné na zlepšenie dodržiavania indikácií a sledovania funkcie obličiek. Pokiaľ ide o navrhované ďalšie aktivity v oblasti dohľadu nad liekmi, výbor CHMP bol názoru, že detekcia signálov už nie je prioritou vzhľadom na to, že riziká spojené s buflomedilom sú teraz identifikované a potvrdené. Po posúdení celkových opatrení na minimalizáciu rizík navrhnutých držiteľom povolenia na uvedenie na trh, výbor CHMP dospel k záveru, že vzhľadom na vysoké riziko spojené s buflomedilom, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek a u starších pacientov, nebolo možné identifikovať žiadne opatrenia na zníženie rizík spojených s buflomedilom na prijateľnú úroveň.

### **Celkové zhrnutie týkajúce sa bezpečnosti a opatrení na minimalizáciu rizika**

Pokiaľ ide o bezpečnosť, výbor CHMP dospel k záveru, že užívanie buflomedilu je spojené s radom závažných kardiologických (najmä tachykardia, hypotenzia, poruchy ventrikulárneho rytmu a zástava srdca) a neurologických (najmä krče, myoklónia a epileptické záchvaty) nežiaducich udalostí, ku ktorým dochádza za normálnych podmienok použitia, obzvlášť u starších pacientov, ktorí predstavujú prevažujúcu populáciu, pre ktorú je táto indikácia relevantná. Tieto riziká súvisia so skutočnosťou, že buflomedil je látka s úzkym terapeutickým indexom a že liečba buflomedilom vyžaduje úpravu dávkovania na základe funkcie obličiek. Ak dávka nie je správne upravená, vedie to k závažnej a život ohrozujúcej toxicite. Toto vyvoláva osobitné obavy, keďže u pacientov s periférnym vaskulárnym ochorením je v dôsledku charakteru ich ochorenia pravdepodobná znížená funkcia obličiek.

Pokiaľ ide o opatrenia na minimalizáciu rizík, výbor CHMP vzal na vedomie návrhy držiteľa povolenia na uvedenie na trh, bol však názoru, že pravdepodobne budú nedostatočné na zabránenie výskytu závažných kardiologických a neurologických nežiaducich udalostí za normálnych podmienok použitia a ani neznižia dobre identifikované riziká náhodného predávkovania a nedodržiavania sledovania funkcie obličiek pri užívaní buflomedilu na prijateľnú úroveň. Výbor CHMP vzal na vedomie, že podľa francúzskych skúseností (vrátane výsledkov Thalèsovej štúdie a publikácie autorov Bruhat a kol.) pretrvávajú prípady nedodržania odporúčanej dávky, neupravenia dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek a nedostatočného sledovania funkcie obličiek, výsledkom čoho sú prípady závažných nežiaducich udalostí, čo je neprijateľné pre liek, ktorého jediným prínosom je obmedzená úroveň účinnosti v indikácii ochorenia periférnych ciev dolných končatín. Keďže plán riadenia rizík zavedený v rámci tohto konania podľa článku 107 je rovnaký ako plán riadenia rizík zavedený vo Francúzsku v roku 2006, výbor CHMP preto usúdil, že možno dospieť k záveru o účinnosti navrhovaných opatrení na minimalizáciu rizík napriek nedostatočnému vykonávaniu vo všetkých členských štátoch.

Po posúdení opatrení na minimalizáciu rizík navrhnutých držiteľom povolenia na uvedenie na trh výbor CHMP dospel k záveru, že vzhľadom na vysoké riziko spojené s buflomedilom, najmä u pacientov s pokročilou chorobou ciev a/alebo cukrovkou a metabolickým syndrómom, u pacientov

s poruchou funkcie obličiek a u starších pacientov, nemožno identifikovať žiadne primerané alebo dostačujúce opatrenia, ktorými by sa znížili riziká spojené s buflomedilom na prijateľnú úroveň.

### **Diskusia o účinnosti**

Výbor CHMP vzal na vedomie údaje o účinnosti predloženej držiteľom povolenia na uvedenie na trh vrátane pomerne nedávnej veľkej placebom kontrolovanej štúdie LIMB (Limbs International Medicinal Buflomedil). Pokiaľ ide o štúdiu LIMB, výsledky naznačujú trend zmiernenia príznakov (symptomatiké zhoršenie PAOD, amputácie), aj keď kardiovaskulárne udalosti (IM, mŕtvica, úmrtia v dôsledku kardiovaskulárnych udalostí) sa zvýšili. Výbor CHMP však vzal na vedomie, že v analýze nebola preukázaná štatistická významnosť, a preto výsledky neumožňujú posúdiť štatisticky významné zníženie kombinovaného primárneho parametra v porovnaní s placebom. Celkovo výbor CHMP usúdil, že klinické údaje predložené na podporu účinnosti buflomedilu sú obmedzené. Preto, aj keď účinnosť zostáva zväčša nezmenená od udelenia prvého povolenia na uvedenie lieku na trh, výbor CHMP bol toho názoru, že dostupné dôkazy nepodporujú významnú klinickú účinnosť buflomedilu na kardiovaskulárne udalosti a na prejednú vzdialenosť.

### **Celkové posúdenie prínosu a rizík**

Pokiaľ ide o bezpečnosť, výbor CHMP dospel k záveru, že užívanie buflomedilu je spojené s radom závažných kardiologických (najmä tachykardia, hypotenzia, poruchy ventrikulárneho rytmu a zástava srdca) a neurologických (najmä kŕče, myoklónia a epileptické záchvaty) nežiaducich udalostí, ku ktorým dochádza za normálnych podmienok použitia, obzvlášť u starších pacientov, ktorí prevažne tvoria skupinu pacientov vhodnú na schválené indikácie. Tieto riziká komplikuje skutočnosť, že buflomedil je látka s úzkym terapeutickým indexom a že liečba buflomedilom vyžaduje úpravu dávkovania na základe funkcie obličiek. Ak dávka nie je správne upravená, vedie to k závažnej a život ohrozujúcej toxicite. Toto vyvoláva osobitné obavy, keďže u pacientov s periférnym vaskulárnym ochorením je v dôsledku charakteru ich ochorenia pravdepodobná znížená funkcia obličiek. Obavy týkajúce sa rýchleho zhoršenia funkcie obličiek u týchto pacientov, v prípade ktorých sú potrebné pravidelné a časté kontroly, sa tiež opakovali.

Výbor CHMP posúdil vplyv opatrení na minimalizáciu rizika zavedených najskôr vo Francúzsku, zložené prevažne z revízií SPC a komunikácie, a vzal na vedomie návrh na rozšírenie týchto opatrení do iných členských štátov. Výbor CHMP však usúdil, že opatrenia na minimalizáciu rizík navrhnuté držiteľom povolenia na uvedenie na trh pravdepodobne neobmedzia závažné kardiologické a neurologické nežiaduce udalosti spojené s užívaním buflomedilu na klinicky prijateľnú úroveň.

Okrem toho výbor CHMP vzal na vedomie dôkazy o nedostatočnej klinickej účinnosti buflomedilu preukázané v nedávnom klinickom skúšaní.

Vzhľadom na závažné kardiologické a neurologické nežiaduce udalosti spojené s užívaním liekov obsahujúcich buflomedil za normálnych podmienok použitia, vzhľadom na dôkazy o obmedzenej klinickej účinnosti, ktorá nedostatočne vyvažuje riziká súvisiace s použitím buflomedilu a vzhľadom na vyjadrené obavy týkajúce sa účinnosti opatrení na minimalizáciu rizík výbor CHMP napokon usúdil, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich buflomedil za normálnych podmienok použitia nie je pozitívny.

### **Dôvody pre pozastavenie povolení na uvedenie na trh**

Kedže

- Výbor vzal na úvahy, že bol hlásený rad závažných kardiologických a neurologických nežiaducich udalostí pri užívaní buflomedilu za normálnych podmienok použitia.
- Výbor usúdil, že v tejto súvislosti úzky terapeutický index buflomedilu je hlavným problémom, pretože pacienti s ochorením periférnych ciev liečení buflomedilom majú pravdepodobne zníženú funkciu obličiek v dôsledku charakteru ich ochorenia.
- Výbor vyjadril obavy v súvislosti s rýchlym zhoršením funkcie obličiek u pacientov s ochorením periférnych ciev, čo si vyžaduje pravidelné a časté sledovanie.
- Výbor dospel k názoru na základe posúdenia vplyvu opatrení na minimalizáciu rizík už zavedených v niektorých členských štátoch a na základe publikovanej literatúry, že opatreniami na minimalizáciu rizík navrhnutými držiteľom povolenia na uvedenie na trh by nebolo možné primerane znížiť riziko závažných nežiaducich udalostí na klinicky prijateľnú úroveň.

- Výbor usúdil, že lieky obsahujúce buflomedil preukázali len obmedzenú klinickú účinnosť v symptomatickej liečbe chronických ochorení periférnych ciev.
- Výbor preto dospel vzhľadom na dostupné údaje k záveru, že riziko závažných srdcových a neurologických nežiaducich udalostí spojených s užívaním liekov obsahujúcich buflomedil v symptomatickej liečbe chronických ochorení periférnych ciev za normálnych podmienok použitia prevažujú nad obmedzenými prínosmi.
- Výbor sa preto domnieval, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich buflomedil nie je za normálnych podmienok použitia pozitívny.

Na základe toho výbor CHMP odporučil Európskej komisii pozastaviť povolenia na uvedenie liekov obsahujúcich buflomedil na trh uvedených v prílohe I tohto stanoviska vo všetkých príslušných členských štátoch EÚ. Toto stanovisko nahrádza stanovisko k dočasným opatreniam prijaté 4. júla 2011.

Na zrušenie pozastavenia by držiteľia povolenia na uvedenie lieku mali poskytnúť presvedčivé údaje na identifikáciu populácie, v prípade ktorej prínosy buflomedilu jasne prevažujú nad jeho identifikovanými rizikami (pozri prílohu III).