

## **Priloga II**

**Znanstveni zaključki in podlaga za začasni preklic prometa z zdravilom  
in uporabe proizvodov, ki jih kje predstavila agencija EMA**

## Znanstveni zaključki

### Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo bufloomedil (glejte Prilogo I)

Buflomedil je adrenolitično  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2-sredstvo z vazoaktivnim in hemoreološkim delovanjem, ki izboljšuje krvni pretok na mikrocirkulatorni ravni in oskrbo tkiva s kisikom. Zdravila, ki vsebujejo bufloomedil, so odobrena z nacionalnimi postopki in prisotna na trgu v 12 državah EU, prvič pa so bila odobrena leta 1974 v Franciji. Buflomedil je v Franciji trenutno odobren za zdravljenje „simptomov boleznih sistemske okluzije perifernih arterij (BOPA II. stopnje)“. Odobren največji dnevni odmerek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je 600 mg, pri bolnikih z okvaro ledvic pa 300 mg. Uporaba buflomedila v skladu s temi pogoji velja za uporabo v okviru običajnih pogojev uporabe.

Francija je doslej izvedla dve preiskavi farmakovigilance in toksikovigilance po prejemu poročil o resnih neželenih dogodkih (SAE) živčnega sistema in srca, povezanih z uporabo buflomedila. V teh preiskavah so sporočeni resni neželeni dogodki živčnega sistema obsegali predvsem krče, mioklonijo in epileptični status, resni neželeni dogodki srca pa so obsegali predvsem tahikardijo, hipotenzijo, ventrikularno motnjo ritma in srčni zastoj. Po teh poročilih je Francija sprejela več nacionalnih regulativnih ukrepov za zmanjšanje tveganja resnih neželenih učinkov, povezanih z uporabo buflomedila. V decembru leta 2010 so v Franciji opravili dodatno oceno razmerja med koristmi in tveganji uporabe buflomedila, po kateri je pristojni francoski nacionalni organ začasno umaknil vsa francoska dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo bufloomedil. Samodejno je bil sprožen postopek iz člena 107 Direktive 2001/83/ES, v skladu s spremembami le-te. Postopek se je začel februarja 2011 med sejo Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

### Razprava o varnosti

CHMP je upošteval pregled francoskih podatkov v sistemu Eudravigilance, ki analizirajo spontana poročila, povezana z zdravljenjem z bufloomedilom, da opredeli primere, v katerih so se kardiološke in nevrološke reakcije pojavile z običajnimi terapevtskimi odmerki (tj. največ 600 mg na dan za formulacijo peroralnih tablet). CHMP je upošteval tudi pregled podatkovne baze posamičnih poročil o škodljivih neželenih učinkih (individual case safety reports, ICSR), ki ga je opravil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom za opredelitev primerov kardioloških ali nevroloških neželenih učinkov v običajnih pogojih uporabe, tj. v primerih, kjer odmerek ni presegal največjega dnevnega odmerka 600 mg, primere nenamernega prevelikega odmerjanja ali primere, ki vključujejo bolnike z znano okvaro ledvic, pri katerih je treba odmerek prilagoditi. CHMP je proučila tudi pregled vseh razpoložljivih posamičnih poročil o škodljivih neželenih učinkih, povezanih z bufloomedilom, ki ga je opravil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom na podlagi podatkov o varnosti v obdobju po začetku trženja, iz svetovne baze podatkov o varnosti podjetja Abbott Laboratories in baze podatkov o varnosti podjetja Amdipharm, objavljene medicinske literature (po vsem svetu) in podatke številnih drugih virov, vključno s podatki centrov za toksikologijo/nadzor zastrupitev in regulatornih organov.

#### *Resni kardiovaskularni in nevrološki neželeni učinki v običajnih pogojih uporabe*

S pregledom sistema Eudravigilance je bilo ugotovljenih 74 primerov neželenih učinkov, povezanih z uporabo buflomedila, s skupaj 35 primeri zabeleženih neželenih dogodkov srca in 39 primeri zabeleženih nevroloških neželenih dogodkov. Ugotovljeno je bilo, da so v skupaj 12 od teh primerov bolnike zdravili znotraj največjega terapevtskega razpona (tj. do 600 mg na dan) za uporabo buflomedila. 6 primerov je navajalo kardiovaskularne in 6 primerov nevrološke resne neželene učinke. Čeprav se je 12 primerov zapletlo zaradi osnovnih kliničnih boleznih in sočasne uporabe drugih zdravil, jih je CHMP upošteval pri potrditvi tveganja resnih neželenih učinkov, povezanih z uporabo buflomedila v običajnih pogojih uporabe.

V pregledu podatkovne baze ICSR je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom opredelil 33 primerov z uporabo največjega dnevnega odmerka 600 mg. Med njimi je našel skupaj 21 primerov nevroloških neželenih učinkov. Pri enem bolniku so se pojavili krči po sočasnem vnosu dveh 300 mg tablet namesto dveh tablet dvakrat na dan. Po mnenju CHMP ta podatek kaže na tveganje, povezano z uporabo buflomedila glede na njegovo ozko terapevtsko mejo. Poleg tega je bilo opaženih 32 kardioloških neželenih učinkov; najpogostejše reakcije so bile tahikardija, hipertenzija, obilvanje in hipotenzija.

## *Resni kardiovaskularni in nevrološki neželeni učinki pri starejših bolnikih in bolnikih z okvaro ledvic*

Pregled podatkovne baze ICSR, ki ga je opravil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je razkril 5 primerov z znanim odmerjanjem, ki so se pojavili pri starejših bolnikih, za katere je bilo treba odmerek prilagoditi. Neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili večinoma povezani z resnimi nevrološkimi in kardiovaskularnimi neželenimi učinki. Poleg teh 5 primerov so opredelili še dva primera, povezana z okvaro ledvic, pri čemer je bil odmerek neznan. Poleg tega je pregled vseh razpoložljivih podatkov o varnosti iz posamičnih primerov, povezanih z buflomedilom, opredelil 28 primerov prevelikega odmerjanja pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več). V 70 % primerov je bil odmerek buflomedila, ki so ga bolniki prejeli, neustrezen zaradi osnovne odpovedi ledvic. CHMP je upošteval tudi dve francoski farmakovigilančni poizvedbi, ki pokrivata obdobji od leta 1998 do 2004 in od leta 2006 do 2009. Prva poroča o 188, druga pa o 26 bolnikih, ki so imeli neželene učinke. Povprečna starost je bila 70,2 oziroma 71,6 let.

### *Varnost injekcijskih formulacij buflomedila*

CHMP je ločeno ocenil varnost parenteralnih formulacij buflomedila, ki se uporabljajo v bolnišnicah za zdravljenje hude kronične ishemije spodnjih udov. CHMP je opazil, da je bila od 24 sporočenih primerov (približno 5 % vseh neželenih učinkov na zdravilo, zabeleženih v podatkovni bazi imetnika dovoljenja za promet z zdravilom), večina (13 od 24) primerov nenamernega prevelikega odmerjanja. Ob priznavanju iatrogene narave sporočenih primerov je CHMP menil, da ti primeri ustrezno podpirajo dokaze o kardiovaskularnih in nevroloških tveganjih buflomedila, saj so neželene učinke opazili pri bolnikih, ki so prejeli odmerek dvakrat na dan, kar kaže, da je obseg tveganj, povezan s prevelikim odmerjanjem, relativno majhen. V skladu z odobreno indikacijo se injekcijska formulacija buflomedila uporablja za začetek zdravljenja BOPA, nato pa bolnik preide na peroralno zdravljenje. Posledično CHMP ob obravnavanju razmerja med tveganji in koristmi uporabe buflomedila v običajnih pogojih uporabe predvideva prehod na peroralno formulacijo, zato meni, da je treba razmerje med tveganji in koristmi injekcije buflomedila upoštevati v okviru splošne razprave o razmerju med tveganji in koristmi buflomedila.

### *Splošni zaključki o varnosti*

Povzetek sklepa CHMP je, da je uporaba buflomedila povezana s številnimi resnimi kardiološkimi (predvsem tahikardijo, hipotenzijo, ventrikularno motnjo ritma in srčnim zastojem) in nevrološkimi (predvsem krči, mioklonijo in epileptičnim statusom) neželenimi učinki, ki so se pojavili v običajnih pogojih uporabe, zlasti pri starejših bolnikih, ki predstavljajo pretežno populacijo bolnikov za odobreno indikacijo. Ta tveganja še zaostreje dejstvo, da je buflomedil snov z ozkim terapevtskim indeksom, in da je treba pri zdravljenju z buflomedilom odmerek ustrezno prilagoditi glede na delovanje ledvic. Nepravilna prilagoditev odmerka lahko povzroči hudo do življenjsko nevarno toksičnost. To je še zlasti zaskrbljujoče zaradi bolnikov s periferno žilno boleznijo, pri katerih je verjetnost za zmanjšano delovanje ledvic inherentna zaradi narave njihove bolezni.

### **Ukrepi za zmanjšanje tveganj**

Po evropskem redno posodobljenem poročilu o varnosti zdravila (PSUR) in celoviti oceni razmerja med tveganji in koristmi, ki ga je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvedel januarja 2010, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal številne ukrepe za rešitev opredeljenih težav. Izbrisane so bile različne indikacije, ki so bile pred tem registrirane po vsej EU, indikacija pa je bila omejena na *Simptomatsko zdravljenje kronične periferne žilne bolezni (2. stopnje)* (intermitentna klavdikacija) v skladu s francoskim povzetkom glavnih značilnosti zdravila. Uvedena je bila tudi potreba po upoštevanju ledvične funkcije. CHMP priznava, da so spremembe za uvedbo evropske uskladitve povzetka glavnih značilnosti zdravila v nekaterih državah še vedno v teku, vendar je opazil, da se načrt za obvladovanje tveganja, ki ga je maja 2010 predlagalo podjetje Amdipharm, v veliki meri ujema z načrtom za obvladovanje tveganja, ki se v Franciji že uporablja. CHMP je opazil tudi, da podatki o farmakovigilanci in toksikovigilanci ne kažejo na izboljšanje varnostnega profila buflomedila kljub uvedbi načrta za obvladovanje tveganja v Franciji leta 2006; nasprotno, opazili so dvakratno povečanje napačne uporabe v primerjavi s prejšnjim obdobjem. CHMP je zaključil, da je zaradi podobnosti med predlaganimi ukrepi za obvladovanje tveganj in tistimi, ki so v Franciji že uvedeni, mogoče sklepati o učinkovitosti predlaganih ukrepov za obvladovanje tveganja, čeprav še niso bili vpeljani v vseh državah članicah, in da ti ukrepi ne zadoščajo za preprečevanje hudih neželenih učinkov z buflomedilom.

CHMP je upošteval tudi rezultate Thalésove opazovalne študije o uporabi zdravila, v katero je bilo vključenih 300 000 bolnikov, in ocenil vpliv ukrepov za obvladovanje tveganj v Franciji z vzorci predpisovanja zdravila. V študiji so primerjali referenčno obdobje 6 mesecev pred francosko ocenitvijo iz leta 2006 z dvema 6-mesečnima ocenitvenima obdobjema po uvedbi posledičnih ukrepov za obvladovanje tveganj in kroženjem neposrednega sporočila med zdravstvenim osebjem. Študija je pokazala, da je približno 30 % bolnikov z ledvično odpovedjo še vedno prejelo prevelik odmerek, čeprav je bilo zabeleženo, da se je to zmanjšalo s 75 % pred neposrednim sporočilom za zdravstveno osebje. CHMP je bil mnenja, da ostaja odstotek bolnikov, izpostavljenih tveganju, kljub temu zmanjšanju nesprejemljivo visok. CHMP je z zaskrbljenostjo opazoval tudi, da so začetno ocenitev delovanja ledvic opravili le pri 20 % bolnikov in da so očistek kreatinina izmerili le pri 17 % bolnikov, kljub priporočilom v povzetku glavnih značilnosti zdravila. CHMP je zaključil, da je bil učinek uvedenih ukrepov zelo šibak in da pričakovani učinek predlaganih ukrepov ne zadošča, da bi lahko opredeljena tveganja, ki so jih opazili pri uporabi buflomedila, ustrezno odpravili.

Po ustni razlagi v juliju 2011 so imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zaprosili za dodatne ukrepe za zmanjšanje tveganj in za opredelitev populacije z omejeno uporabo. CHMP je zaznal predlagane dodatne popravke povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki omejujejo populacijo z dodatnim zoženjem indikacije BOPA in popravljenim besedilom za kontraindikacije pri hudi okvari ledvic z namenom izboljšati skladnost pri predpisovanju v primeru ledvične insuficience. CHMP je opazil tudi predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za zmanjšanje velikosti pakiranja in s tem posledic nenamernega prevelikega odmerjanja. CHMP je opazil, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni predlagal umika formulacije tablet s 300 mg. CHMP je menil, da ni verjetno, da bi predlagana spletna stran, posvečena buflomedilu, znatno izboljšala zavedanje zdravnikov, ki zdravilo predpisujejo, saj prejšnje komunikacijsko orodje, uvedeno v Franciji, ni zadoščalo za izboljšanje skladnosti z indikacijami in ni povečalo nadzora delovanja ledvic. Glede predlaganih dodatnih farmakovigilancijskih dejavnosti je CHMP menil, da dodatno zaznavanje signalov ni več prednostna naloga, saj so sedaj tveganja, povezana z buflomedilom, opredeljena in potrjena. Po ocenitvi vseh ukrepov za zmanjšanje tveganj, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je CHMP zaključil, da noben od ukrepov za zmanjšanje tveganj, povezanih z buflomedilom, na sprejemljivo raven, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in pri starejših bolnikih, ni zadosten.

### **Splošni povzetek o varnosti in o ukrepih za zmanjšanje tveganj**

Glede varnosti je CHMP zaključil, da je uporaba buflomedila povezana s številnimi resnimi kardiološkimi (predvsem tahikardijo, hipotenzijo, ventrikularno motnjo ritma in srčnim zastojem) in nevrološkimi (predvsem krči, mioklonijo in epileptičnim statusom) neželenimi učinki, ki so se pojavili v običajnih pogojih uporabe, zlasti pri starejših bolnikih, ki predstavljajo pretežno populacijo bolnikov za odobreno indikacijo. Ta tveganja še zaostreje dejstvo, da je buflomedil snov z ozkim terapevtskim indeksom, in da je treba pri zdravljenju z buflomedilom odmerek ustrezno prilagoditi glede na delovanje ledvic. Nepravilna prilagoditev odmerka lahko povzroči hudo do življenjsko nevarno toksičnost. To še zlasti zadeva bolnike z boleznijo perifernega ožilja, pri katerih je verjetnost za zmanjšano delovanje ledvic inherentna zaradi narave njihove bolezni.

Glede ukrepov za zmanjšanje tveganj je CHMP upošteval predloge imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, vendar je menil, da verjetno ne bodo zadoščali za preprečevanje pojava resnih neželenih učinkov za srce in nevroloških neželenih učinkov pri običajnih pogojih uporabe ali za zmanjšanje dobro znanih tveganj nenamernega prevelikega odmerjanja in tudi ne bodo privedli do rutinskega nadziranja delovanja ledvic, povezanega z uporabo buflomedila. CHMP je na podlagi francoskih izkušenj (vključno z rezultati Thalésove študije in publikacije *Bruhat in dr.*) uvidel, da še naprej prihaja do neusklajenosti s priporočenim odmerkom, neprilagojevanja odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic, velikokrat izostane tudi spremljanje delovanja ledvic, vse skupaj pa povzroči primere hudih neželenih učinkov, kar je za zdravilo, katerega edina korist je omejena raven učinkovitosti za indikacijo periferna žilna bolezen spodnjih okončin, nesprejemljivo. Ker je načrt za obvladovanje tveganja, predlagan v okviru postopka iz člena 107, enakovreden francoskemu RMP, ki je bil uveden leta 2006, CHMP meni, da je možno zaključiti o učinkovitosti predlaganih ukrepov za zmanjševanje tveganj, čeprav še niso bili vpeljani v vseh državah članicah.

Po ocenitvi ukrepov za zmanjšanje tveganj, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je CHMP zaključil, da ustreznih ali zadostnih ukrepov za zmanjšanje tveganj, povezanih z buflomedilom, na sprejemljivo raven, zlasti pri bolnikih z napredovalo žilno boleznijo in/ali sladkorno boleznijo in presnovnim sindromom pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in pri starejših bolnikih, ni bilo mogoče opredeliti.

## Razprava o učinkovitosti

CHMP je upošteval podatke o učinkovitosti, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, tudi relativno novo in obširno s placebom kontrolirano študijo LIMB (Limbs International Medicinal Buflomedil). Rezultati v zvezi s študijo LIMB kažejo na trend zmanjšanja simptomov (zmanjšanje simptomov BOPA, manj amputacij), vendar se je število kardiovaskularnih dogodkov povečalo (miokardni infarkt, kap, smrt zaradi kardiovaskularnih *bolezni*). Vendar pa je CHMP opazil, da analiza ni pokazala statistične značilnosti, zato na podlagi rezultatov ni bilo mogoče sklepati na statistično značilno zmanjšanje kombiniranega primarnega izida v primerjavi s placebom. Na splošno je bil CHMP mnenja, da so klinični podatki, predloženi v podporo učinkovitosti buflomedila, omejeni. Posledično je CHMP menil, da ostaja učinkovitost od podelitve prvega dovoljenja za promet z zdravilom v veliki meri enaka in da z razpoložljivimi dokazi značilna klinična učinkovitost buflomedila pri kardiovaskularnih dogodkih in prehojeni razdalji ni prepričljivo dokazana.

## Splošna ocena razmerja med koristmi in tveganji

Glede varnosti je CHMP zaključil, da je uporaba buflomedila povezana s številnimi resnimi kardiološkimi (predvsem tahikardijo, hipotenzijo, ventrikularno motnjo ritma in srčnim zastojem) in nevrološkimi (predvsem krči, mioklonijo in epileptičnim statusom) neželenimi učinki, ki so se pojavili v običajnih pogojih uporabe, zlasti pri starejših bolnikih, ki predstavljajo pretežno populacijo bolnikov za odobreno indikacijo. Ta tveganja še zaostrejuje dejstvo, da je buflomedil snov z ozkim terapevtskim indeksom, in da je treba pri zdravljenju z buflomedilom odmerke ustrezno prilagoditi glede na delovanje ledvic. Nepravilna prilagoditev odmerka lahko povzroči hudo do življenjsko nevarno toksičnost. To je še zlasti zaskrbljujoče pri bolnikih z boleznijo perifernega ožilja, pri katerih je verjetnost za zmanjšano delovanje ledvic inherentna zaradi narave njihove bolezni. Poudarjena je bila tudi zaskrbljenost zaradi naglega slabšanja delovanja ledvic pri teh bolnikih, zaradi česar jih je treba redno in pogosto spremljati.

CHMP je ocenil vpliv ukrepov za zmanjšanje tveganj, ki so bili pred tem uvedeni v Franciji, in ki so bili v glavnem sestavljeni iz popravkov povzetka glavnih podrobnosti zdravila in komunikacij, ter predlagana podaljšanja teh ukrepov sporočil drugim državam članicam. CHMP je kljub temu menil, da ni verjetno, da bi ukrepi za zmanjševanje tveganj, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, zmanjšali resne neželene učinke na srce in nevrološke neželene učinke, povezane z uporabo buflomedila, na klinično sprejemljivo raven.

CHMP je upošteval tudi dokaze glede omejene klinične učinkovitosti buflomedila, ki so jih dala novejša klinična preskušanja.

CHMP je zato ob upoštevanju resnih neželenih učinkov na srce in nevroloških neželenih učinkov, povezanih z zdravili, ki vsebujejo buflomedil, ob običajnih pogojih uporabe, in dokazov omejene klinične učinkovitosti, ki ne nadomestijo tveganj, povezanih z uporabo buflomedila, in zaradi ugotovljenih skrbi glede učinkovitosti ukrepov za zmanjšanje tveganj, sklenil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo buflomedil, v običajnih pogojih uporabe ni pozitivno.

## Razlog za začasni preklic dovoljenja za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je upošteval, da so bila predložena številna poročila o resnih neželenih učinkih na srce in nevroloških neželenih učinkih pri uporabi buflomedila v običajnih pogojih uporabe, zlasti pri starejših bolnikih;
- odbor je upošteval, da je v zvezi s tem ozek terapevtski indeks buflomedila glavna skrb, saj je pri bolnikih s periferno žilno boleznijo, zdravljenih z buflomedilom, verjetnost za zmanjšano delovanje ledvic inherentna zaradi narave njihove bolezni;
- odbor je izrazil skrb glede hitrega slabšanja delovanja ledvic pri bolnikih s periferno žilno boleznijo, zaradi česar jih je treba redno in pogosto nadzirati;
- odbor je menil, da na podlagi ocene vpliva ukrepov za zmanjševanje tveganj, ki so bili v nekaterih državah članicah že uvedeni, in na podlagi objavljene literature, ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ne bi zadoščali za ustrezno zmanjšanje tveganja resnih neželenih učinkov na klinično sprejemljivo raven;

- odbor je menil, da so pokazala zdravila z buflomedilom samo omejeno klinično učinkovitost pri simptomatskem zdravljenju kronične periferne žilne bolezni;
- odbor je zato v okviru razpoložljivih podatkov sklenil, da je tveganje resnih neželenih učinkov na srce in nevroloških neželenih učinkov ob uporabi zdravil, ki vsebujejo buflomedil, pri simptomatskem zdravljenju kronične periferne vaskularne bolezni v običajnih pogojih uporabe, večje od omejenih koristi;
- zato je odbor menil, da razmerje med tveganji in koristmi uporabe zdravil, ki vsebujejo buflomedil, v običajnih pogojih uporabe ni pozitivno.

Posledično je CHMP Evropski komisiji predlagal začasni preklic dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo buflomedil, naštetimi v Prilogi I tega mnenja, v vseh zadevnih državah članicah EU. To mnenje nadomesti mnenje o začasnih ukrepih, sprejeto 4. julija 2011.

Za odpravo začasnega preklica dovoljenja za promet mora imetnik dovoljenja za promet predložiti prepričljive podatke z opredelitvijo populacije, v kateri koristi zdravljenja z buflomedilom jasno odtehtajo opredeljena tveganja (glejte Prilogo III).