

Bilaga II

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till tillfälligt upphävande av försäljning och användning av läkemedlen

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel som innehåller buflomedil (se bilaga I)

Buflomedil är ett α_1 -, α_2 -adrenolytiskt läkemedel med vasoaktiva och hemoreologiska egenskaper som både förbättrar blodflödet i mikrocirkulationen och syresättningen av vävnader.

Buflomedil innehållande läkemedel är godkända och marknadsförs i 12 EU-länder genom nationella förfaranden och godkändes för första gången 1974 i Frankrike. Buflomedil är för närvarande godkänt i Frankrike för behandling av "symtom på symtomgivande perifer arteriell ocklusiv sjukdom" (PAOD stadium II). Godkänd högsta daglig dos för patienter med normal njurfunktion är 600 mg och 300 mg för patienter med nedsatt njurfunktion. Användning av buflomedil i enlighet med dessa villkor anses ske under normala användningsbetingelser.

Frankrike har tidigare genomfört två säkerhets- och toxikologiövervakningsutredningar efter rapporter om allvarliga neurologiska och kardiologiska oönskade händelser i samband med användning av buflomedil. De rapporterade allvarliga neurologiska oönskade händelser som togs upp i samband med utredningarna var främst kramper, myokloni och status epilepticus, medan de kardiologiska oönskade händelserna främst var takykardi, hypotoni, kammarrytmrubbningar och hjärtstillestånd. Efter dessa utredningar vidtog Frankrike ett antal nationella regleringsåtgärder för att minimera risken för oönskade händelser i samband med buflomedil. I december 2010 genomfördes i Frankrike ytterligare en bedömning av nytta-riskförhållandet. Efter denna återkallade den franska behöriga myndigheten alla franska godkännanden för försäljning för buflomedil innehållande läkemedel. Som en följd av detta inleddes automatiskt ett förfarande enligt artikel 107 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse. Förfarandet inleddes under CHMP:s möte i februari 2011.

Diskussion om säkerhet

CHMP har beaktat en granskning av franska EudraVigilance-data vid vilken spontanrapporter analyserades i samband med buflomedilbehandling för att fastställa fall där kardiologiska och neurologiska reaktioner har inträffat under normala behandlingsdoser (dvs. högst 600 mg dagligen för oral tablettformulering). CHMP har dessutom beaktat en granskning av databasen över säkerhetsrapporter avseende enskilda fall (ICSR) som hade genomförts av innehavaren av godkännandet för försäljning, för att identifiera fall av kardiologiska eller neurologiska oönskade händelser under normala användningsbetingelser, dvs. fall där dosen inte översteg den högsta dagliga dosen på 600 mg, fall av oavsiktlig överdosering eller fall av patienter med känd nedsatt njurfunktion som behövde dosjustering. CHMP har även undersökt en granskning av alla tillgängliga säkerhetsdata avseende enskilda fall relaterade till buflomedil, som genomförts av innehavaren av godkännandet för försäljning, utifrån säkerhetsdata efter godkännandet för försäljning från Abbott Laboratories globala säkerhetsdatabas och Amdipharms säkerhetsdatabas, utgiven medicinsk litteratur (globalt) och från ett antal andra källor, t.ex. giftinformationscentraler och tillsynsmyndigheter.

Allvarliga kardiovaskulära och neurologiska oönskade händelser under normala användningsbetingelser

Vid EudraVigilance-granskningen identifierades 74 fall av oönskade händelser i samband med buflomedil, med totalt 35 fall av registrerade kardiologiska och 39 fall av registrerade neurologiska oönskade händelser. Av dessa fall fastställdes totalt 12 fall där patienterna behandlats inom det maximala behandlingsintervallet (dvs. upp till 600 mg dagligen) för buflomedil. Det fanns 6 fall av kardiovaskulära och 6 fall av neurologiska allvarliga oönskade händelser. Trots att dessa 12 fall komplicerades av underliggande kliniska sjukdomar och annan samtidig medicinering ansåg CHMP att de bekräftade risken för allvarliga oönskade händelser i samband med användning av buflomedil under normala användningsbetingelser.

Under granskningen av ICSR-databasen, som innehavaren av godkännandet för försäljning utfört, fastställdes 33 fall där en högsta daglig dos på 600 mg använts. Från dessa hämtades data om totalt 21 fall av neurologiska oönskade händelser. En patient fick kramper efter att ha tagit två 300 mg tabletter samtidigt istället för två tabletter två gånger dagligen. CHMP ansåg att dessa data visade på riskerna i samband med buflomedil med tanke på dess smala behandlingsmarginal. Dessutom hämtades data om 32 kardiologiska oönskade händelser, där de vanligaste reaktionerna var takykardi, hypertoni, rodnad och hypotoni.

Allvarliga kardiovaskulära och neurologiska oönskade händelser hos äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion

Vid granskningen av ICSR-databasen, som innehavaren av godkännandet för försäljning utfört, fastställdes 5 fall med känd dosering hos äldre patienter som behövde dosjustering. De rapporterade biverkningarna rörde sig främst om allvarliga neurologiska och kardiovaskulära biverkningar. Utöver dessa 5 fall identifierades ytterligare 2 fall i samband med nedsatt njurfunktion, där dosen var okänd. Vid granskning av alla tillgängliga enskilda säkerhetsdata i samband med buflomedil fastställdes 28 fall av överdoser hos äldre patienter (över 65 år). I 70 procent av fallen hade patienterna fått en buflomedildos som var olämplig på grund av underliggande njursvikt. CHMP har också beaktat de två franska säkerhetsövervakningsutredningar för perioderna 1998 till 2004 och 2006 till 2009. Vid dessa rapporterades att 188 respektive 26 patienter hade upplevt oönskade händelser. Genomsnittlig ålder var 70,2 respektive 71,6 år.

Säkerheten hos buflomedils injicerbara formuleringar

CHMP har också utfört en separat bedömning av säkerheten för buflomedils parenterala formuleringar, som används på sjukhus för behandling av allvarlig kronisk ischemi i de nedre extremiteterna. CHMP fann att av de 24 rapporterade fallen (cirka 5 procent av alla biverkningar som registrerats i databasen tillhörande innehavaren av godkännandet för försäljning) var en majoritet (13 av 24) fall av oavsiktlig överdosering. Samtidigt som CHMP erkänner den iatrogena karaktären hos de rapporterade fallen, ansåg den att dessa fall ger bevis till stöd för buflomedils kardiovaskulära och neurologiska risker, eftersom oönskade händelser registrerats för patienter som fått två gånger den dagliga dosen, vilket tyder på att riskerna är förenade med relativt små överdoser. Enligt den godkända indikationen används buflomedils injiceringsformulering för att inleda behandling av perifer arteriell ocklusiv sjukdom, vilken följs av ett byte till oral behandling. Vid överläggningen om buflomedils nytta-riskförhållande under normala användningsbetingelser förutsatte CHMP till följd av detta att ett byte sker till orala formuleringar, och ansåg därför att nytta-riskförhållandet för injicerbart buflomedil behöver prövas inom den övergripande diskussionen om buflomedils nytta-riskförhållande.

Övergripande slutsatser om säkerhet

Sammanfattningsvis fann CHMP att användningen av buflomedil är associerad med ett antal allvarliga kardiologiska (främst takykardi, hypotoni, kammarrytmrubbningar och hjärtstillestånd) och neurologiska (främst kramper, myokloni och status epilepticus) oönskade händelser under normala användningsbetingelser, särskilt hos äldre patienter, som huvudsakligen är den relevanta patientpopulationen för den godkända indikationen. Dessa risker förvärras av att buflomedil är ett ämne med snävt terapeutiskt index och av att buflomedilbehandling kräver dosanpassning med hänsyn till njurfunktionen. Om inte dosanpassningen utförs rätt kan den leda till allvarlig och livshotande toxicitet. Detta är särskilt oroande eftersom patienter med perifer kärlsjukdom sannolikt har nedsatt njurfunktion på grund av sin sjukdom.

Riskminimeringsåtgärder

Efter en europeisk PSUR-bedömning (uppdaterad periodisk säkerhetsrapport) och en fullständig nytta-riskbedömning utförd av innehavaren av godkännandet för försäljning i januari 2010, föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning ett antal åtgärder för att hantera de fastställda förbehållen. Olika indikationer som tidigare registrerats runt om i EU raderades och indikationen begränsades till *symtombehandling av kronisk perifer kärlsjukdom (stadium 2) (claudicatio intermittens)*, så att den överensstämde med den franska produktresumén. Nödvändigheten att kontrollera njurfunktionen infördes också. CHMP förstod att ändringar fortfarande pågår i vissa länder inför genomförandet av den europeiska harmoniseringen av produktresumén, men fann att den riskhanteringsplan som föreslagits av Amdipharm i maj 2010 i stort sett motsvarade riskhanteringsplanerna som redan införts i Frankrike. CHMP noterade också att säkerhets- och toxikologiövervakningsuppgifterna inte visar någon förbättring av buflomedils säkerhetsprofil trots den riskhanteringsplan som genomfördes i Frankrike år 2006. Istället sågs en förändring av missbruket jämfört med föregående period. CHMP fann att likheterna mellan de föreslagna riskhanteringsåtgärderna och de som genomförts i Frankrike gör att en slutsats kan dras om de föreslagna riskhanteringsåtgärdernas effektivitet, trots att inte alla medlemsstater genomfört dem och att åtgärderna inte är tillräckliga för att förhindra allvarliga oönskade händelser till följd av buflomedil.

CHMP har också beaktat resultaten av Thalès observationsstudie av läkemedelsanvändning, som gjordes med 300 000 patienter och för att bedöma effekten av de riskhanteringsåtgärder om förskrivningsmönster som genomförts i Frankrike. Under studien jämfördes en sex månader lång referensperiod före den franska utvärderingen år 2006 med två sex månader långa utvärderingsperioder efter genomförandet av de resulterande riskhanteringsåtgärderna och spridningen av ett DHPC-brev. Studien visade att cirka 30 procent av patienterna med njursvikt fortfarande fick för hög dos, även om det noterades att denna minskat från 75 procent före DHPC-brevet. CHMP fann att andelen patienter i farozonen fortfarande var oacceptabelt hög trots denna reduktion. Dessutom konstaterade CHMP med oro att den ursprungliga bedömningen av njurfunktionen bara utfördes hos 20 procent av patienterna och att mätningar av kreatininclearance bara utfördes hos 17 procent av patienterna, trots rekommendationerna i produktresumén. CHMP fann att effekten av de genomförda åtgärderna var mycket svag och att den förväntade effekten av de föreslagna åtgärderna var otillräckliga för att på ett adekvat sätt hantera de identifierade risker som setts med buflomedil.

Efter en muntlig förklaring i juli 2011 ombads innehavaren av godkännandet för försäljning att ge förslag på ytterligare riskminimeringsåtgärder och tillfrågades om det var möjligt att identifiera en begränsad population. CHMP har beaktat de föreslagna extra revideringarna av produktresumén som begränsar populationen genom att ännu mer inskränka indikationen för perifer arteriell ocklusiv sjukdom och revidera ordalydelsen i kontraindikationen vid allvarligt nedsatt njurfunktion för att förbättra följsamheten till förskrivning vid eventuell njursvikt. CHMP har också beaktat förslagen från innehavaren av godkännandet för försäljning att minska förpackningsstorleken för att minimera följderna av en avsiktlig överdosering. CHMP har uppmärksammat att innehavaren av godkännandet för försäljning inte föreslog en indragning av tablettformen på 300 mg. CHMP fann det osannolikt att förslaget att inrätta en särskild webbplats för buflomedil skulle signifikant förbättra förskrivarnas medvetenhet, då tidigare kommunikationsverktyg som redan tillämpats i Frankrike inte räckt till för att förbättra följsamheten till indikationer och njurövervakning. När det gäller de föreslagna extra säkerhetsövervakningsaktiviteterna ansåg CHMP att signalmätning inte längre är prioriterat med tanke på att riskerna i samband med buflomedil nu har identifierats och bekräftats. Efter att ha bedömt samtliga riskminimeringsåtgärder som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning och med tanke på den stora risken med buflomedil, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos äldre patienter, fann CHMP att inga åtgärder kunde identifieras som skulle reducera riskerna i samband med buflomedil till en acceptabel nivå.

Övergripande sammanfattning om säkerhet och om riskminimeringsåtgärder

När det gäller säkerheten fann CHMP att användningen av buflomedil är associerad med ett antal allvarliga kardiologiska (främst takykardi, hypotoni, kammarrhythmrubbningar och hjärtstillestånd) och neurologiska (främst kramper, myokloni och status epilepticus) oönskade händelser under normala användningsbetingelser, särskilt hos äldre patienter, som huvudsakligen är den relevanta patientpopulationen för den godkända indikationen. Dessa risker förvärras av att buflomedil är ett ämne med snävt terapeutiskt index och av att buflomedilbehandling kräver dosanpassning med hänsyn till njurfunktionen. Om inte dosanpassningen utförs rätt kan den leda till allvarlig och livshotande toxicitet. Detta är särskilt oroande eftersom patienter med perifer kärlsjukdom sannolikt har nedsatt njurfunktion på grund av sin sjukdom.

När det gäller riskminimeringsåtgärder har CHMP beaktat förslagen från innehavaren av godkännandet för försäljning, men fann det osannolikt att dessa skulle vara tillräckliga för att förhindra allvarliga kardiologiska och neurologiska oönskade händelser under normala användningsbetingelser eller för att reducera till en acceptabel nivå de välidentifierade riskerna med oavsiktlig överdosering och bristande följsamheten till njurfunktionsövervakning i samband med buflomedil. CHMP fann att den franska erfarenheten (inräknat resultaten från Thalès-studien och publikationen av Bruhat et al.) visar att det fortfarande förekommer bristande följsamhet till rekommenderad dos, avsaknad av dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion och brist på övervakning av njurfunktionen, vilket leder till allvarliga oönskade händelser som inte kan accepteras för en produkt vars enda nytta är en begränsad effektnivå vid indikationen perifer kärlsjukdom i de nedre extremiteterna. Eftersom den riskhanteringsplan som föreslogs i samband med artikel 107-förfarandet motsvarar den franska riskhanteringsplan som infördes 2006, ansåg CHMP att en slutsats kan dras om de föreslagna riskhanteringsåtgärdernas effektivitet, trots att dessa inte genomförts av alla medlemsstater.

Efter att ha bedömt de riskminimeringsåtgärder som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning och med tanke på den stora risken med buflomedil, särskilt hos patienter med framskriden kärlsjukdom och/eller diabetes och metaboliskt syndrom, hos patienter med nedsatt

njurfunktion och hos äldre patienter, fann CHMP att inga lämpliga eller tillräckliga åtgärder kunde identifieras som kunde minska riskerna i samband med buflomedil till en acceptabel nivå.

Diskussion om effekt

CHMP har beaktat de effektdata som innehavaren av godkännandet för försäljning lämnat in, bland annat den relativt nya och stora placebo-kontrollerade LIMB-studien (Limbs International Medicinal Buflomedil). När det gäller LIMB-studien visade resultaten på symtom som tenderade att minska (symtomförsämring vid perifer arteriell ocklusiv sjukdom, amputationer) även om kardiovaskulära händelser ökade (hjärtinfarkt, stroke och hjärt-kärlöd). CHMP fann dock att analysen inte visade någon statistisk signifikans och att resultaten därför inte gjorde det möjligt att dra en slutsats om en statistiskt signifikant reducering av den kombinerade primära ändpunkten jämfört med placebo. Generellt ansåg CHMP att de kliniska data som lämnats in till stöd för buflomedils effekt var begränsade. Medan effekten till stor del förblivit oförändrad efter tilldelningen av det ursprungliga godkännandet för försäljning, fann CHMP att de tillgängliga fynden inte ger stöd för att buflomedil skulle ha signifikant klinisk effekt på kardiovaskulära händelser och på gångavstånd.

Övergripande nytta-riskbedömning

När det gäller säkerheten fann CHMP att användningen av buflomedil är associerad med ett antal allvarliga kardiologiska (främst takykardi, hypotoni, kammarryttrubbningar och hjärtstillestånd) och neurologiska (främst kramper, myokloni och status epilepticus) oönskade händelser under normala användningsbetingelser, särskilt hos äldre patienter, som huvudsakligen är den relevanta patientpopulationen för den godkända indikationen. Dessa risker förvärras av att buflomedil är ett ämne med snävt terapeutiskt index och av att buflomedilbehandling kräver dosanpassning med hänsyn till njurfunktionen. Om inte dosanpassningen utförs rätt kan den leda till allvarlig och livshotande toxicitet. Detta är särskilt oroande eftersom patienter med perifer kärlsjukdom sannolikt har nedsatt njurfunktion på grund av sin sjukdom. Farhågorna för en snabbt försämrad njurfunktion hos dessa patienter, som kräver regelbunden och tät övervakning, upprepades också.

CHMP bedömde effekten av de riskminimeringsåtgärder som tidigare genomförts i Frankrike, vilka primärt bestod av revideringar av produktresumén och meddelanden, och noterade den föreslagna utvidgningen av dessa åtgärder till andra medlemsstater. CHMP fann det dock osannolikt att de riskminimeringsåtgärder som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning skulle vara tillräckliga för att reducera de allvarliga kardiologiska och neurologiska oönskade händelserna i samband med användning av buflomedil till en kliniskt acceptabel nivå.

Dessutom har CHMP beaktat fynden av buflomedils begränsade kliniska effekt som påvisats i nyligen utförda kliniska prövningar.

Med hänsyn tagen till de allvarliga kardiologiska och neurologiska oönskade händelserna i samband med användning av buflomedil innehållande läkemedel under normala användningsbetingelser, fynden av begränsad klinisk effekt som inte var tillräckliga för att kompensera för riskerna i samband med användning av buflomedil och de etablerade förbehållen för riskminimeringsåtgärdernas effektivitet, ansåg CHMP sammanfattningsvis att nytta-riskförhållandet för buflomedil innehållande läkemedel inte är positivt under normala användningsbetingelser.

Skäl till tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat att ett antal allvarliga kardiologiska och neurologiska oönskade händelser har rapporterats vid användning av buflomedil under normala användningsbetingelser, särskilt hos äldre patienter.
- Kommittén ansåg att det snäva terapeutiska indexet för buflomedil i detta sammanhang är särskilt oroande eftersom patienter med perifer kärlsjukdom som behandlas med buflomedil sannolikt kan få nedsatt njurfunktion på grund av sin sjukdom.
- Kommittén tog upp farhågor för en snabbt försämrad njurfunktion hos patienter med perifer kärlsjukdom, som kräver regelbunden och tät övervakning.
- Kommittén fann utifrån sin bedömning av effekten av de riskminimeringsåtgärder som redan genomförts i vissa medlemsstater och den utgivna litteraturen, att de riskminimeringsåtgärder som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning inte skulle räcka för att tillräckligt reducera de allvarliga oönskade händelserna till en kliniskt acceptabel nivå.

- Kommittén ansåg att buflomedil innehållande läkemedel endast visade begränsad klinisk effekt vid symtombehandling av kronisk perifer kärlsjukdom.
- Utifrån tillgängliga data drog kommittén därför slutsatsen att riskerna för allvarliga kardiologiska och neurologiska oönskade händelser i samband med användning av buflomedil innehållande läkemedel vid symtombehandling av kronisk perifer kärlsjukdom under normala användningsbetingelser väger tyngre än den begränsade nyttan.
- Kommittén ansåg därför att nytta-riskförhållandet för buflomedil innehållande läkemedel inte är positivt under normala användningsbetingelser.

Följaktligen rekommenderar CHMP att Europeiska kommissionen tillfälligt upphäver godkännandet för försäljning av buflomedil innehållande läkemedel som förtecknas i bilaga I i yttrandet i alla berörda medlemsstater i EU. Detta yttrande ersätter yttrandet om tillfälliga åtgärder som antogs den 4 juli 2011.

För att återkalla det tillfälliga upphävandet ska innehavarna av godkännandet för försäljning lämna övertygande data som identifierar en population hos vilken nyttan av buflomedil väger klart tyngre än dess fastställda risker (se bilaga III).