



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13. Februar 2012
EMA/CHMP/560863/2011 Rev.1
EMA/H/A-107/1293

Fragen und Antworten zur Aussetzung von Buflomedil enthaltenden Arzneimitteln

Ergebnis eines Verfahrens gemäß Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EC

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat aufgrund der beobachteten schweren Nebenwirkungen von Buflomedil eine Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von oralen sowie injizierbaren Buflomedil enthaltenden Arzneimitteln abgeschlossen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) kam zu dem Schluss, dass der Nutzen von Buflomedil die Risiken nicht überwiegt, und hat demzufolge empfohlen, dass alle Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die Buflomedil enthalten, in der gesamten Europäischen Union (EU) ausgesetzt werden sollten.

Was ist Buflomedil?

Buflomedil ist ein Vasodilatator, der die Durchblutung beeinflusst, indem er durch Ausdehnung der Blutgefäße den Blutfluss zum Gehirn und anderen Körperregionen erhöht. Buflomedil wird zur symptomatischen Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (paVK, Schaufensterkrankheit) eingesetzt, einem Leiden, bei dem sich die großen Arterien des Körpers verengen und insbesondere in den Beinen Symptome wie Schmerzen und Schwäche hervorrufen. Buflomedil wird bei Patienten mit einer paVK im zweiten Stadium eingesetzt; in diesem Stadium schmerzen die Beine bei relativ kurzen Gehstrecken.

Buflomedil enthaltende Arzneimittel sind in der EU seit den 1970er-Jahren über nationale Verfahren zugelassen. In Belgien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Luxemburg, den Niederlanden Österreich, Polen, Portugal, Spanien und Zypern ist Buflomedil unter der Phantasiebezeichnung LoftyI und anderen Handelsnamen zugelassen. Buflomedil ist in Form von Tabletten sowie als Lösung zum Einnehmen oder als Injektionslösung erhältlich.

Warum wurde Buflomedil überprüft?

Im Februar 2011 setzte die französische Arzneimittelzulassungsbehörde die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die Buflomedil enthalten, aus, da im Zuge ihrer Verabreichung schwere und bisweilen tödliche Nebenwirkungen beobachtet worden waren. Dazu gehörten neurologische Störungen wie Krämpfe und *Status epilepticus* (ein lebensbedrohlicher Zustand, bei dem das Gehirn persistierende Krampfanfälle zeigt) und kardiale Störungen wie erhöhte Herzfrequenz und



Herzstillstand. Diese Nebenwirkungen traten vorwiegend bei älteren Patienten oder bei Patienten mit Nierenproblemen auf, die nicht die entsprechend reduzierte Dosis erhielten und deren Nierenfunktion nicht ausreichend überwacht worden war. Buflomedil kann sich im Körper anreichern und es ist nur ein schmaler Grat zwischen therapeutischer Dosis und der Dosis, die bestimmte Patienten wie solche mit Nierenproblemen schädigen kann. Nierenprobleme sind bei Patienten mit paVK aufgrund der Art der Erkrankung wahrscheinlich.

Maßnahmen zur Risikominimierung bei Verabreichung von Buflomedil wurden bereits in einigen EU-Mitgliedstaaten, in denen das Arzneimittel zugelassen ist, getroffen. Dazu gehörten Änderungen im Beipackzettel und der Produktinformation, Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenproblemen und Einschränkungen der Arzneimittelanwendung bei bestimmten Patienten (z. B. Epilepsie-Patienten). Frankreich hatte solche Maßnahmen bereits 1998 und 2006 ergriffen, entschied aber im Februar 2011, dass diese zur Verhinderung des Auftretens schwerer Nebenwirkungen in Frankreich nicht ausreichten.

Gemäß Artikel 107 unterrichtete Frankreich den CHMP über seine jüngste Aktion, die Genehmigung für das Inverkehrbringen in Frankreich auszusetzen, sodass der Ausschuss ein Gutachten dazu vorbereiten konnte, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die Buflomedil enthalten, in den EU-Mitgliedstaaten aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgenommen werden sollte.

Welche Daten hat der CHMP überprüft?

Der CHMP überprüfte die zuvor – u. a. von Frankreich 2010-2011 – durchgeführten Nutzen-Risiko-Bewertungen sowie Informationen, die er von den Unternehmen, die Buflomedil enthaltende Arzneimittel in der EU vermarkten, angefordert hatte. Dazu zählten Daten aus klinischen Studien mit Buflomedil, aus der Überwachung nach der Zulassung und aus der veröffentlichten Literatur sowie auch Daten von europäischen Giftinformationszentren zu schweren Vergiftungsfällen mit Buflomedil.

Zu welchen Schlussfolgerungen gelangte der CHMP?

Der CHMP stellte fest, dass unter normaler Anwendung von Buflomedil aufgrund der geringen Differenz zwischen therapeutischer Dosis und der Dosis, die ältere Patienten oder Menschen mit bestimmten Leiden wie Nierenproblemen, die bei paVK häufig vorkommen, schädigen kann, bei Patienten ein Risiko schwerer neurologischer und kardialer Nebenwirkungen besteht. Trotz der von zuständigen Behörden zur Risikominimierung getroffenen Schutzmaßnahmen werden weiterhin schwere Nebenwirkungen beobachtet. Der CHMP stellte weiterhin fest, dass das Arzneimittel nur einen begrenzten Nutzen für die Patienten, gemessen an der Gehstrecke, hatte und die Studien außerdem zahlreiche methodische Schwächen aufwiesen.

Basierend auf der Auswertung der derzeit verfügbaren Daten und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses kam der CHMP zu dem Schluss, dass der Nutzen der Buflomedil enthaltenden Arzneimittel deren Risiken nicht überwiegt, und empfahl, dass alle Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die Buflomedil enthalten, in der gesamten EU ausgesetzt werden sollten.

Wie lauten die Empfehlungen für Patienten und verschreibende Ärzte?

- Ärzte sollen Buflomedil nicht mehr verschreiben und alternative Behandlungsoptionen erwägen, darunter solche, die zugrunde liegende Gesundheitsprobleme wie Diabetes, hoher Cholesterinspiegel, Bluthochdruck oder Rauchen, die das Risiko einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit erhöhen, betreffen.

- Patienten, die derzeit Buflomedil enthaltende Arzneimittel erhalten, sollten sich zur Überprüfung ihrer Behandlung an ihren Arzt wenden.
- Bei Fragen sollen sich die Patienten an ihren Arzt oder Apotheker wenden.

Die Entscheidung der Europäischen Kommission erging am 13. Februar 2012.